3

PROF. UNIV. DR. STELA GOȚIA

ALERGOLOGIE PEDIATRICĂ

Vasiliana — '98

Scanned with OKEN Scanner

PROF. UNIV. DR. STELA GOȚIA

ALERGOLOGIE PEDIATRICĂ

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

CUVÂNTUL AUTORULUI 7

DATE GENERALE PRIVIND ALERGIA LA COPIL 9

1. Originile precoce ale alergiei 11
2. Alergeni 39
3. Parteneri în inflamația alergică 65
4. Elemente de patogenie a inflamației alergice 103
5. Diagnosticul bolilor alergice 139
6. Posibilități și limite în profilaxia alergiei 169
7. Tratamentul farmacologic și imunoterapia specifică în bolile alergice 195

BOLI ALERGICE LA COPIL 243

1. Alergia alimentară 245
2. Dermatita atopică 337
3. Astmul bronșic 399
4. Rinita alergică 555
5. Conjunctivita alergică 595
6. Urticaria și angioedemul 613
7. Angioedemul ereditar 637
8. Alergia la insecte 647
9. Reacții de hipersensibilitate la medicamente 661
10. Anafilaxia 713

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CUVÂNTUL AUTORULUI

Prevalența, spectrul și severitatea alergiei s-au amplificat în ultimele decenii, majoritatea bolilor alergice devenind probleme de sănătate publică. Afectarea calității vieții la toate vârstele (copii/părinți, adolescenți și adulți) creează o povară socio-economică substanțială. Mai mult, boli ca astmul bronșic, alergia alimentară, alergia medicamentoasă sau alergia la înțepătura de insecte pun viața în pericol prin reacții sistemice severe, dacă nu sunt recunoscute și tratate prompt.

Alergia este poziționată în grupul bolilor programate fetal, fiind rezultatul interacțiunilor dintre complexul genetic predispozant moștenit sau dobândit epigenetic, sub presiunea mediului pre și postnatal, modificat prin reducerea factorilor protectori și multiplicarea factorilor de risc. Sistemul imun al indivizilor predispuși răspunde aberant la factori obișnuiți din mediu care, în aceste condiții, devin alergeni. Vulnerabilitatea este maximă la organismele în creștere.

Alergia debutează frecvent în prima decadă de viață, cu incidență maximă în primii patru ani ca suferință de organ sau ca multimorbiditate alergică prezentă de la debut sau dobândită eșalonat, încadrată clasic ca „marș alergic".

Studii prospective și retrospective pe loturi de copii de toate vârstele și adulți au evidențiat heterogenitatea bolilor alergice, constând în modalități evolutive diferite ale manifestărilor alergiei și astmului: debut precoce și evoluție autolimitată (remisiune într-o anumită perioadă a copilăriei) sau evoluție persistentă cu remisiuni de durată variabilă și recăderi, răspuns redus sau absent la tratamentul comun, debut tardiv și cronicizare. Inflamația persistentă produce hiperreactivitate de organ și evoluează invalidant. Recunoașterea, tratamentul precoce și obținerea controlului influențează evoluția bolii alergice. Particularitățile manifestărilor clinice la copil, paleta largă a diagnosticului diferențial, posibilitățile limitate de explorare și tratament (mai ales la vârstă mică) reprezintă o provocare pentru practician.

Domeniul alergologiei pediatrice a progresat în ultimele decenii: nou-născutul cu risc de alergie poate fi „așteptat" pentru determinarea în sângele cordonului ombilical a profilului de markeri caracteristici debutului precoce, aplicarea unor măsuri de susținere a barierei cutanate defective, asigurarea anumitor condiții de alimentație etc. Copiii cu risc crescut pentru alergie, asimptomatici sau copiii

simptomatici, pot beneficia de măsuri care stimulează dezvoltarea toleranței imune: „manevre epigenetice", imunoterapie care profilactizează transformarea sensibilizării în alergie, desensibilizări sau imunoterapie specifică, durabilă, modificatoare de boală.

Ghidurile de diagnostic și tratament ale diverselor boli alergice, revizuite recent, stabilesc criteriile de diagnostic, evaluarea severității și tratamentul exacerbărilor, alegerea medicamentelor și a dozelor adecvate treptelor de severitate în formele persistente de alergie (adaptate diverselor etape de vârstă), condițiile de asociere a tratamentului biologic, ca și multitudinea de măsuri non-medicamentoase. Alergologia pediatrică se află în centrul preocupărilor comisiei de specialiști a EAACI.

În elaborarea acestei cărți, am avut ca obiective principale conturarea bazelor patogenetice, a diagnosticului și tratamentului bolilor alergice cu particularitățile lor la copil și oferta de informații utile practicienilor.

Sper ca în viitor un tânăr specialist în alergologia pediatrică să actualizeze datele prezentate în acest volum.

Trimit gânduri pioase cu mulțumiri profesorilor de la care am învățat să îmi iubesc profesia. Mulțumesc familiei mele dragi care mă ajută și mă ocrotește și, nu în ultimul rând, mulțumesc lui Dumnezeu că mi-a dat putere să finalizez această carte.

Prof. univ. dr. Stela GOȚIA

Scanned with OKEN Scanner

DATE GENERALE PRIVIND ALERGIA LA COPIL

Scanned with OKEN Scanner

ORIGINILE PRECOCE ALE ALERGIEI

- Complexul genetic predispozant pentru sensibilizare şi alergie cuprinde cel puţin patru categorii de gene codante ale moleculelor modulatoare a relaţiei cu mediul, efectori ai răspunsului imun atopic şi ai inflamaţiei, a barierelor din calea alergenilor şi a participanţilor la cronicizarea inflamaţiei.
- Sub influenţa mediului şi a unor factori interni, mecanisme epigenetice multiple şi interactive reglează combinaţii ale modificărilor histonelor cu un anumit model de metilare ADN, amplificând riscul de sensibilizare şi alergie precoce la copilul predispus.
- Ereditatea, resetările epigenetice pre şi postnatale, perturbările relaţiei dinamice microbiom-sistem imun asociate imaturităţilor dependente de vârstă sunt determinanţi principali ai debutului precoce al alergiei.
- Stilul de viaţă şi nutriţia gravidei, nou-născutului, sugarului, copilului mic, poluanţii, antibioticele şi alte medicamente, infecţiile precoce, expunerea la stres sunt factori care agravează riscul sensibilizării şi alergiei. De asemenea, sunt triggeri ai exacerbărilor în alergia dobândită şi cauze de evoluţie severă a inflamaţiei alergice.

Elemente de genetică a alergiei şi astmului bronşic

Ereditatea, „memoria" epigenetică moştenită sau dobândită conţin programul complex al creşterii şi dezvoltării, al bolilor, al predispoziţiilor pentru boli şi a reactivităţii la agresiuni.

Alergia şi astmul bronşic fac parte din categoria bolilor cu transmisie genetică complexă programate fetal (alături de diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, bolile de cord, schizofrenia), concept care corelează evenimentele „in utero" cu dezvoltarea lor ulterioară, de-a lungul vieţii (1).

Nivelul crescut de activare a genelor implicate în organogeneză şi creştere rapidă se însoţeşte de vulnerabilitatea relaţiilor genă-genă şi genă-mediu pre şi postnatal. Inactivările genice din etapele ulterioare ale vieţii ameliorează această fragilitate. Alergia poate debuta oricând, dar debutul precoce, uneori greu de recunoscut mai ales în primii 5 ani, este cel mai frecvent.

Scanned with OKEN Scanner

Relația ereditate-atopie a fost semnalată de Cook R.A. și Vander Veer A. încă din 1916. În 1923 Coca și Cooke au definit atopia ca predispoziția pentru dezvoltarea hipersensibilității la componente normale ale mediului (denumindu-le alergeni) asociată cu creșterea anticorpilor reaginici circulanți și manifestări clinice specifice (astm bronșic, febra de fân).

Studii moderne prin screening genomic au evidențiat multiple regiuni ale genomului corelate cu fenotipuri variate de alergie, cu diferențe între cohorte recrutate în aceeași populație sau în populații diferite (2).

Riscul procentual familial a fost evaluat la 20-40% când este atopic numai unul din părinți, mai ales mama, și la 40-60% atunci când ambii părinți sunt alergici. Mai mult, a fost semnalată o „sensibilitate de organ" sugerată de evoluția aceleiași forme de alergie la părinți (unul sau ambii) și la copil. În același sens se înscrie prezența AB în generații succesive în unele familii, evaluându-se riscul de transmisie la 87% (Lartinen 1998 citat de 3). Pe de altă parte s-a constatat prezența manifestărilor alergice și la copii cu istoric familial negativ (5-15%) (4). Mediul neprielnic din primele 1000 zile de viață (începând cu concepția) influențează puternic riscul de alergie prin resetări epigenetice sau prin favorizarea manifestării precoce a unei predispoziții ereditare.

Complexul genetic predispozant pentru alergie cuprinde un număr important de gene codante ale partenerilor din inflamația alergică a căror polimorfisme ereditare sau dobândite prin mecanism epigenetic au fost corelate cu susceptibilitatea pentru alergie, apariția inflamației alergice, răspunsul la tratament, potențialul de cronicizare, nivelul răspunsului prin IgE în bolile atopice (dermatita atopică, astm, rinita alergică etc.) (Fig. 1).

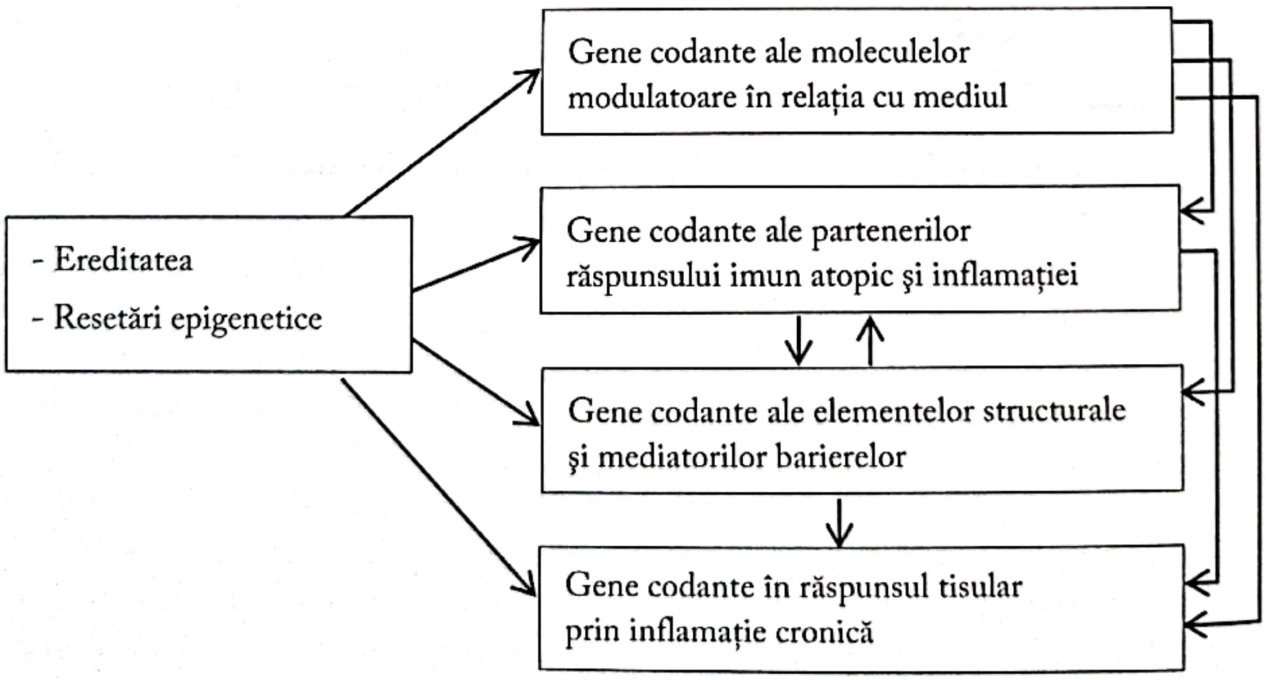


Fig. 1. Categorii de gene afectate de polimorfisme participante la sensibilizare și alergie precoce. Relațiile genă-genă și genă-mediu imprimă heterogenitate bolilor alergice

Scanned with OKEN Scanner

Prin scanări genomice au fost identificate gene comune predispozante pentru diverse alergii şi gene asociate numai cu un fenotip al unei boli alergice (cele mai multe fiind codante a unor componente specifice de țesut).

Bilanțul rezultatelor scanărilor genomice a permis distribuirea genelor de susceptibilitate (afectate de polimorfisme) pentru alergii în 4 grupuri principale (2,4,5,6).

• Gene modulatoare directe ale efectului unor factori de risc din mediu; exemplificări:

- gene codante ale unor componente din sistemul imun înnăscut (SIÎ) care intervin în relația cu microorganisme (toll-like receptor 2 - TLR2, toll-like receptor 4 - TLR4, receptor pentru endotoxină - CD14).

- gene ale glutation-S-transferazei (GSTM1, -2, -3, -5 şi GSTT1, GSTP1) care amplifică stres-ul oxidativ provocat de expunerea la fum de țigară şi alți poluanți, agravând susceptibilitatea pentru astm bronşic.

• Gene care controlează structura şi funcția de barieră la porțile de intrare a alergenilor. Au fost identificate polimorfisme exprimate în epitelii corelate cu alergia specifică de organ, gene corelate cu nivelul sensibilizării atopice şi cu activarea producerii/eliberării de mediatori pro-inflamatori în țesutul afectat de alergie (exemplu: polimorfismul genelor codante ale componentelor structurale cutanate corelate cu dermatita atopică).

• Gene reglatoare ale răspunsului imun atopic; exemplificări:

- reglatoare ale balanței T helper 1/T helper 2/Treg.

- gene ale efectorilor inflamației alergice; exemplificări: Il-13, Il-4RA, STAT6, TBx21 (codantă a T-bet), GATA3. IRAKM şi PHF11 s-au dovedit implicate în declanşarea şi agravarea alergiei de organ (căi respiratorii, piele, ochi etc.).

• Gene a căror polimorfisme predispun la cronicizarea inflamației şi răspunsuri reparatorii aberante; exemplificări: ADAM33 exprimate de fibroblaste şi celule musculare netede şi COL29A1 codantă a colagenului, efectori în remodelări invalidante, respectiv în alergia cutanată şi a căilor respiratorii.

În cursul dezvoltării fetale au fost descifrate interacțiuni genă-genă finalizate cu selectarea genelor de susceptibilitate pentru alergie: reglatoare ale producerii de interleukine, ale diferențierii epidermale, ale remodelării şi fibrozei etc. (7).

Conceptul transmisiei genetice complexe este susținut de exprimarea clinică a bolilor alergice prin fenotipuri variabile; exemplificări: variabilitatea răspunsului prin IgE, a hiperreactivității bronşice, a tipurilor de sensibilizare, a exprimării multiorganice a alergiei etc. (5,8).

Scanned with OKEN Scanner

Au fost identificați cromozomi purtători de tare corelate cu predispoziția pentru alergie (2,5,9,10,11,12); câteva exemplificări:

• cromozomul 5q31 în aria 23-35 cuprinde un „cluster" de gene corelate cu atopia şi astmul, heterogenitatea bolilor alergice, tipul de răspuns prin IgE, eozinofilia, hiperreactivitatea bronşică. Sunt incluse gene codante ale interleukinelor Th2 (Il-3, Il-4, Il-5, Il-9, Il-13, GM-CSF). Gena Il-4, denumită „genă candidat" deoarece are o influență puternică în inflamația alergică, are o modificare în regiunea promotorului poziția 589. Activarea ei a fost corelată cu activarea transcripțiilor nucleare în celulele T şi B menținând activ fenotipul Th2 şi sinteza crescută a IgE.

Relația genă-genă în acest „cluster" este complexă: polimorfismul uneia poate afecta funcțional pe cealaltă, sau transcripția lor poate fi influențată concomitent de secvențe non-codante conservate în evoluția speciei. Gena Il-13 localizată în acest „cluster" (în 12 kb al Il-4) fost identificată ca „genă candidat" cu rol complex în inflamația alergică. Este implicată în comutarea limfocitului B (LB) pentru sinteza IgE, are efecte complexe asupra celulelor epiteliale, fibroblastelor, celulelor musculare netede, producția de mucus şi ca promotor al remodelării. Gena Il-13 interacționează cu gena Il-17A şi/sau cu gene redox cu o acuratețe predictivă de 62,52% pentru transmisia materno-fetală a atopiei exprimată prin valori IgE crescute în cordonul ombilical.

• cromozomul 11q în regiunea 11q13 conține gene codante ale subunităților beta a FcεRI, a căror variante genice au fost asociate cu AB şi DA activând receptorii IgE pe celulele mastocitare.

• cromozomul 6q conține gene codante ale moleculelor antigenului uman leucocitar (MCH) clasa I şi II care reglează specificitatea şi intensitatea răspunsurilor imune la alergen (anumiți alergeni din acarieni leagă direct, specific, loci ai moleculelor MCH clasa II). Polimorfismul TNFα, citokina cheie în influxul celulelor inflamatorii, situată pe cromozomul 6q, este asociat cu AB.

• cromozomul 1q21 conține gene implicate în diferențierea epidermală. Mutațiile genei filaggrinei, proteină esențială în formarea stratum corneum, sunt ferm asociate cu debutul precoce şi severitatea DA; mutațiile cu pierderea funcției ale genei filaggrinei provoacă ichthyosis vulgaris. Mutațiile genei SPINK5 (inhibitor proteazic) produc boala Netherton manifestată prin eritrodermie cu debut neo-natal asociată cu alergie alimentară şi valori crescute ale IgE. Polimorfismul SPINK5 creşte riscul de AB şi DA deoarece reduce neutralizarea activității proteolitice a alergenului acarian dermatophagoides pteronissimus şi a celui din stafilococul auriu favorizându-le penetrarea prin poarta de intrare cutanată.

Scanned with OKEN Scanner

Susceptibilitatea genetică pentru AB, mult mai complexă, rezultă din participarea unor gene situate pe cromozomi diferiți.

Analizând ADN-ul recoltat de la mame alergice şi cel din cordonul ombilical al nou-născuților lor, Young K.D. (2010) a depistat 14 gene care controlează producerea de IgE în viața foetală, situate pe cromozomii 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 16, 20 şi polimorfismul genelor redox materne CAT, NOS2A, MRSA. Aceste gene sunt implicate şi în reparații şi regenerare tisulară (12).

Epigenetica

Interacțiunea genă-mediu explică creşterea impresionantă a frecvenței alergiilor în ultimele decade şi diferențele raportate între zonele geografice vest şi est, prin dezechilibrul creat de reducerea factorilor protectori şi acțiunea precoce a factorilor de risc pentru alergie.

Prevalențele diferite ale bolilor alergice la populații similare genetic (fostele Germania de Est şi Vest, Karelia finlandeză şi cea rusească) trăind în condiții de mediu diferite, susțin intervenția majoră a mediului în etapa pre şi postnatală. Recent este amplu cercetată influența microbiomului (13).

Factorii din mediu pre şi postnatal cresc riscul de alergii prin resetări genice pe cale epigenetică. Modificările dobândite în timpul embriogenezei se pot imprinta în genom crescând încărcătura ereditară. Migranții adulți din țări cu frecvență redusă către țări cu frecvență crescută a alergiilor şi-au păstrat statusul anterior. Alergiile copiilor lor s-au înscris în curbele de frecvență a bolilor alergice din țara gazdă. Schimbările mediului determină modificări ale genelor (care într-un mediu constant devin transmisibile), altele decât mutațiile (14).

Epigenetica, constă în studiul modificărilor complexului nucleo-proteic care formează cromatina influențând expresia spațială şi/sau temporală a genelor fără alterarea secvențialității ADN. Aceste modificări, determinate de presiunea mediului, sunt conservate în timpul mitozelor (memorie epigenetică celulară) dar, în anumite condiții (corectarea mediului), sunt reversibile.

Mecanisme epigenetice multiple şi interactive remodelează structura locală a cromatinei (mecanisme cu specificitate celulară), prin activarea sau represia unor gene rezultând fie o configurație de cromatină deschisă (eucromatină) care permite accesul factorilor de transcripție la promotorul genei (activarea transcripției), fie configurație închisă (heterocromatină) care blochează transcripția.

Alături de genom, comun tuturor celulelor corpului, fiecare celulă are un anumit *epigenom care funcționează după un cod epigenetic şi reglează combinarea unor modificări specifice ale histonelor cu un anumit model de metilare a ADN*. Acest cod epigenetic determină fenotipuri diferite în celule diferite.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori aceste modificări sunt transgenerationale (memorie celulară epigenetică) (15).

Alterările epigenetice sunt declanşate de factori non-genetici şi imprimă bolilor fenotipuri particulare (Fig. 2).

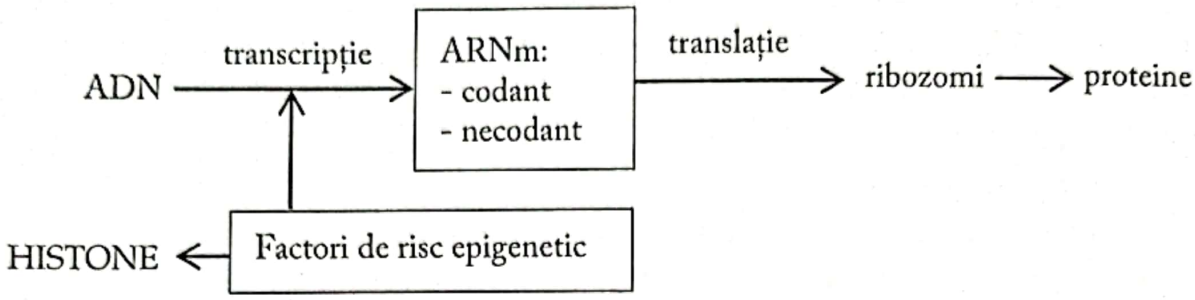


Fig. 2. Poziționarea intervenției factorilor de risc epigenetic în nucleosomii eucromatinei (adaptat după 16)

Procesul epigenetic reglementează intensitatea sau scăderea expresiei genelor în mai multe etape (14,15,16).

Transcripția este procesul de copiere a informației ADN în ARN mesager (ARNm), controlat de ARN necodant, microARN (miARN) format concomitent. miARN, complementar pentru o parte a unuia sau mai multor ARNm, se leagă de ARNm al genei țintă provocând degradarea acestuia sau blocându-i translația. Mutații ale miARN sunt asociate cu numeroase condiții patologice ca pierderea progresivă ereditară a auzului, defecte ale scheletului şi perturbarea creşterii, malignități, cardiomiopatii, boli ale sistemului nervos etc.

Translația (proces desfăşurat în citoplasmă, în ribozomi) este etapa de decodificare a informației din ARN mesager şi sinteza proteinei codate.

Reglarea epigenetică este inițiată de modificările post-translaționale ale histonelor nucleozomale, urmate de repoziționarea nucleozomilor şi metilarea ADN.

Participarea histonelor. Proteine ale cromatinei, histonele constituie suportul de „împachetare" a ADN în unitățile denumite nucleozomi şi asigură comutarea genelor în poziție închisă sau deschisă reglând accesul factorilor de transcripție. ***Codul histonelor*** cuprinde procese epigenetice de metilare/demetilare, acetilare/deacetilare, fosforilare etc., implicate în modularea proceselor de transcripție, respectiv modelarea fenotipului imun.

Metilarea ADN (adiția covalentă a unui grup metil în poziția 5 a inelului citozin-pirimidină din structura citozin-guanina dinucleotidică), catalizată de ADN metiltransferaze. Metilarea ADN este un ***proces epigenetic***

Scanned with OKEN Scanner

determinant al represiei transcripției prin sistarea ataşării factorilor transcripționali, reducând activitatea genei.

Deacetilarea histonelor asociată cu metilarea ADN duce la scăderea procesului de transcripție. Acetilarea histonelor asociată cu demetilarea ADN relaxează structura ADN şi permite activarea transcripției.

Au fost evidențiate metilări ale ADN şi modificări biochimice ale histonelor în regiunea reglatoare a producerii de citokine Th2 (Il-4, Il-5, Il-13) corelate cu expuneri la factori de risc epigenetic. Studiile genomice moderne (GWAS) pot determina concomitent statusul metilării ADN în 450.000 de situsuri nucleotidice. Studiile EWAS (epigenom-widw association) corelează markeri ai alergiei cu nivelul metilării ADN. Metilarea crescută a FoXP3 în ADN salivar a fost asociată cu expunerea crescută la poluanți în copilărie şi evoluția severă a astmului bronşic la şcolar (Brunst K.J. 2013 citat de 17).

Mecanismele epigenetice intervin în procesele de boală fie prin inactivarea unor gene funcționale, fie prin activarea unor gene care normal sunt inactive. Din împletirea riscurilor ereditare cu cele dobândite prin influența mediului rezultă diversele fenotipuri de alergie (17).

S-au acumulat numeroase dovezi privind această relație *genă-factori de risc epigenetic din mediu, favorizanți alergiei:* nutriția fetală şi postnatală, perturbări ale microbiomului matern, fetal şi postnatal, factori metabolici, infecții respiratorii, fumat, poluanți, expunere agresivă la alergeni, modificarea stilului de viață, abuz de medicamente etc. (15, 16, 17, 18). Agresiunea acestor factori este amplificată de reducerea factorilor protectori: contactul gravidei/copilului cu mediul de fermă, naşterea naturală, alimentația naturală prelungită, diversificarea cu lapte de fermă, consumul de legume şi fructe cultivate în sol îngrăşat natural, consumul de alimente fermentate natural, fratrie numeroasă etc.

Stilul de viață modern a redus din mediu factorii protectori față de alergie (17). Expunerile persistente de-a lungul generațiilor la acelaşi mediu de risc epigenetic, devin imprintate în genom. Astfel alergia devine transmisibilă, având nuanțe specifice de sex.

Ecogenetica studiază variațiile genetice provocate de mediu descifrând efectul activator sau supresor asupra genelor, a diverselor componente ale fiecărui agresor din mediu în interacțiune cu particularitățile genetice ale individului (mutații, variații, polimorfisme) determinante ale vulnerabilității individuale la îmbolnăvire.

Epigenomul acționează ca un senzor sensibil la factorii din mediul intern sau extern, ca mediator între genomul stabil şi mediul variabil (17). Aprofundarea acestor cercetări va permite extinderea posibilităților de

Scanned with OKEN Scanner

profilaxie individualizată prin intervenții țintite asupra mediului și stilului de viață.

Mecanismele prin care variantele genice intervin în producerea alergiei, acționează complex, cu nuanțe individualizate (11):

- modificări ale răspunsului imun la mediul postnatal
- determinarea nivelului și tipului de inflamație alergică (activări celulare, producerea mediatorilor și a receptorilor etc.)
- determinarea predispoziției de organ
- răspunsul la tratament, influențele farmacogenetice fiind puternice

Predispoziția pentru alergie dobândită in utero se va exprima clinic individualizat la diferite vârste. Scanări genomice prospective, începând cu câteva săptămâni de la naștere, au identificat persistența aceloraşi deviații genice de-a lungul vieții; exemplu predispoziția pentru astm bronșic. Identificarea genelor de susceptibilitate pentru alergie și astm este grevată de dificultăți determinate de heterogeneitatea factorilor de risc epigenetic, de particularități genetice imprimate de etnicitate (19).

Gene ale răspunsului imun înnăscut interreacționează cu gene ale răspunsului imun atopic și cu cele care asigură funcția barierelor; exemplu: diminuarea expresiei genei TLR4 prin metilarea produsă de bacteriile comensale, întreține starea fiziologică de toleranță. Gene aparținând răspunsului organelor afectate de alergie favorizează cronicizarea și remodelarea (16). Polimorfismul în cadrul acestei rețele interconectate complex modifică relația genă-genă și genă-mediu, determinante în dobândirea statusului atopic.

Pe de altă parte, triggeri din mediu pot induce simptome de tip alergic și la indivizi non-atopici; poluanții atmosferici pot declanșa astm cu inflamație eozinofilică în plămân fără ca individul să fie atopic (18).

Determinismul genetic împletit cu resetările epigenetice sunt condiții implicate patogenetic în alergie determinând (5):

- particularități ale imunității înnăscute și dobândite
- particularități ale porților de pătrundere a alergenilor
- momentul sensibilizării și debutului alergiei
- variabilitatea fenotipurilor și a endotipurilor clinice
- concomitența și prognosticul manifestărilor alergice

„Meseria de alergic" poate debuta din primul an de viață sau oricând de-a lungul vieții afectând diverse organe concomitent sau eşalonat, dobândind noi sensibilizări, evoluând *aparent* ca un „marş alergic" (20). Evoluția concomitentă sau secvențială a eczemei atopice, rinitei alergice, astmului bronșic, este influențată de factori ereditari constând în existența unui set comun de gene predispozante; ponderea asocierii este variabilă. Astmul bronșic are mai

Scanned with OKEN Scanner

mulți determinanți comuni cu rinita alergică decât cu eczema. Sensibilitatea genelor de risc atopic la influențele mediului este variabilă, ceea ce explică existența la unii bolnavi a unor multimorbidități alergice cu debut concomitent, pe când alți indivizi vor fi afectați secvențial sau vor evolua dincolo de copilărie cu o singură manifestare clinică de organ a alergiei. Multimorbiditatea alergică are o frecvență mai mare în jurul vârstei de 12 ani.

Lista genelor „candidat" asociate cu diverse fenotipuri ale bolii alergice este în creştere rapidă şi continuă.

Screening-ul genetic precoce contribuind la identificarea copiilor vulnerabili poate constitui o bază a unor tratamente individualizate în diverse etape ale prevenției, prin intervenții asupra mediului.

Farmacogenetica

Studiul efectelor polimorfismelor unor gene specifice asupra acțiunii şi rezultatelor administrării medicamentelor cuprinde: variabilitatea farmacocineticii determinată de polimorfisme ale genelor metabolismului medicamentelor, farmacogenetica transportorilor membranari, polimorfisme ale țintelor terapeutice (receptori, enzime), polimorfisme genice care condiționează apariția reacțiilor adverse la medicamente.

Răspunsul heterogen la tratamentul cu bronhodilatatoare, corticosteroizi şi antileucotriene are la bază o variabilitate genetică.

Polimorfismul genei codante a receptorilor β-adrenergici (1 şi 2), codificați de genele ADR B1 şi ADR B2, influențează răspunsul receptorului β2 la β-agonişti cu acțiune de scurtă durată sau cu acțiune de lungă durată, inhalați (21). Co-administrarea corticosteroizilor reduce efectul variațiilor ADR B2.

Gena receptorului pentru glucocorticoizi situată pe cromozomul 17 poate fi afectată de numeroase mutații reflectate în expresia receptorului, sistemul de legare, semnalul de transactivare. Studii recente au identificat relații genă-genă care influențează funcția receptorilor pentru glucocorticoizi (21).

Răspunsul la anti-leucotriene este modulat de polimorfism genic implicând gena ALOX5 şi gene ale componentelor căilor biosintezei leucotrienelor. Răspunsul modificat la inhibitorii 5-LO şi/sau antagonişti ai receptorului cysteinyl-LT1 se asociază cu fenotipul cronic de astm (22).

Imunologia sarcinii şi dezvoltarea sistemului imun fetal

Imunologia sarcinii este foarte complexă; mama trebuie să îşi mențină normale imunitatea antiinfecțioasă, toleranța față de alergeni şi autoantigeni şi, în acelaşi timp, să dezvolte o modalitate de imunosupresie pentru a tolera fătul care este un conglomerat de antigeni („corp străin"). Sistemul imun

Scanned with OKEN Scanner

fetal se dezvoltă în strânsă corelație cu evoluția sistemului imun general matern şi cel specific sarcinii.

În urmă cu trei decenii s-a conturat paradigma raportului Th1/Th2, cu dominația LTh2 (esențială pentru menținerea sarcinii), ca rezultat al descifrării unor mecanisme reglatorii complexe fetale şi de la interfața materno-fetală (23).

În sarcina normală acetilarea histonelor menține LTh2 activat concomitent cu hipermetilarea promotorului IFN_γ care menține LTh1 silențios. Suprastimularea LTh1 a fost asociată cu avortul; acest limfocit şi interleukinele pe care le produce (Il-2, IFN_γ şi TNF_β) fac parte din mecanismele celulare de rejet.

Dominația LTh2 (protector al sarcinii) este asigurată de mai multe mecanisme (24)(25):

- migrarea şi diferențierea dominantă a LTh2 la interfața feto-materna
- acumularea LTh2 şi a LT citotoxic în decidua bazalei
- intervenția celulelor dendritice deciduale pentru diferențierea LTh0 în LTh2
- intervenția Il-4, Il-13,$TGF_\beta 2$, PGE2, progesteron

Limfocitul T reglator (LTreg.) inhibă producerea de citokine şi proliferarea LTh1, LTh2, inhibă LB, NK, LTh17 şi întârzie maturizarea celulelor dendritice. Estrogenii joacă un rol major în inducția LTreg. în stadiul precoce al sarcinii (LTreg. specifice pentru antigeni paterni) (26).

Celula LT progenitoare, având o plasticitate deosebită, se diferențiază atât în LTreg. cât şi în LTh17, factorii de transcripție fiind diferiți, respectiv FoxP3 şi RORC. Diferențierea acestor populații necesită prezența TGF_β furnizat de *celule dendritice activate de microorganisme*, cu participarea Il-6 şi Il-1. Balanța LTh17/Treg. este reglată de Il-6 (27).

Diferențierea LTh17 secretoare de Il-17 (citokină cu efect pro-inflamator), până la un anumit nivel, este protectoare a sarcinii deoarece prezența unei mici inflamații este necesară nidației. Pe de altă parte cavitatea uterină nefiind complet sterilă, este necesar un răspuns imun împotriva microbilor extracelulari. În acest context se explică prezența şi rolul Th17 dar valoarea mult crescută a LTh17 în decidua pune sarcina în pericol de întrerupere (28). Astfel, în avort a fost evidențiată scăderea numărului de Treg. în periferie şi în decidua concomitent cu expansiunea Th17 (27).

Paradigma clasică LTh1/LTh2 a fost transformată în LTh1/LTh2/LTh17/LTreg., echilibrul fiind menținut de limfocitul Treg. Fiziologic la interfața materno-fetală proporția şi raporturile acestor limfocite T, mediul citokinic bogat în Il-4, Il-13, Il-10, TGFβ, supresează răspunsul la antigeni de origine paternă şi favorizează foetusului dominația LTh2 concomitent cu

Scanned with OKEN Scanner

supresia LTh1. Limfocitul Treg. deține un rol major în dezvoltarea imună fetală, prezența și funcția sa fiind în mare măsură dependentă de microbiomul matern și cel fetal (29). Modificarea raporturilor intercelulare și deci a mediului citokinic se însoțește de avort sau de întârziere în creșterea intrauterină (26). Dominația LTh2 se menține intrauterin și ulterior în primii 5 ani de viață fiind certă și prelungită la copilul predispus pentru alergie, agravată de expunerile pre și post-natale la factori de risc epigenetic (20,24).

Studii dinamice a profilului citokinelor materne au adus informații care stârnesc controverse. S-a constatat că nivelul citokinelor materne în sângele periferic se modifică pe măsura progresiei sarcinii cu creșteri și scăderi ale IFN_{γ} și Il-6. La începutul sarcinii nivelul citokinelor produse de LTh2 este scăzut, crescând în trimestrul II și III. Celulele placentei contribuie cu secreție de TNFα în perioada care precede nașterea (26). Totuși, profilul citokinelor din sângele periferic matern ar putea să nu reflecte fidel profilul citokinic fetal (29).

Complicațiile obstetricale pot agrava riscul de sensibilizare și alergie la nou-născut (24):

- nașterea prematură, malpoziții, malprezentații, patologie uterină (hemoragie antepartum, insuficiență placentară etc.), infecții materne (vaginite, infecții bacteriene, virale, fungice), episoade febrile.
- nașterea prin cezariană afectează microbiomul intestinal și cutanat, ceea ce reduce răspunsurile LTh1 până la vârsta de 2 ani, crescând riscul de alergie.
- nașterea naturală în condițiile colonizării vaginale cu Ureaplasma urealyticum și Staphylococcus aureus a fost asociată cu episoade de wheezing și astm în mica copilărie.

Ne naștem cu un genotip particular și cu program epigenetic presetat pentru reglarea imună. Acest sistem este influențat de atopia maternă, mediul in utero (dependent de mediul la care este expusă gravida) și de expunerile postnatale începând cu perioada de nou-născut (Fig. 3). Interacțiuni complexe genă-genă și genă-mediu produc comutarea expresiei genelor asociind astfel predispoziția ereditară cu efectele agenților epigenetici în determinarea susceptibilității pentru sensibilizare și alergie. Polimorfismul genic influențează atât predispoziția pentru alergie cât și sensibilitatea pentru influențele mediului (17). Prenatal expunerea gravidei la factori de risc epigenetici provoacă exagerarea proceselor fiziologice de acetilare a histonelor (activând LTh2) și hipermetilare a promotorului IFNγ (silențiozitate a LTh1), considerate procese „adaptative", pregătitoare pentru expunerile după naștere.

Scanned with OKEN Scanner

Postnatal, într-un mediu favorabil (naştere naturală, alăptare, expuneri la mediul de fermă, mediu fără poluanți etc.) deacetilările şi demetilările reduc treptat (fiziologic) dominația LTh2 şi echilibrează raportul LTh1/Treg. Într-un mediu suboptimal persistă expresia „adaptativă" a genelor, dobândită prenatal, favorizând sensibilizări şi alergii (10,30).

Nou-născutul cu risc pentru alergie prezintă modificări „adaptative" ale expresiei genelor pregătitoare pentru contactul cu mediul postnatal şi este asimptomatic.

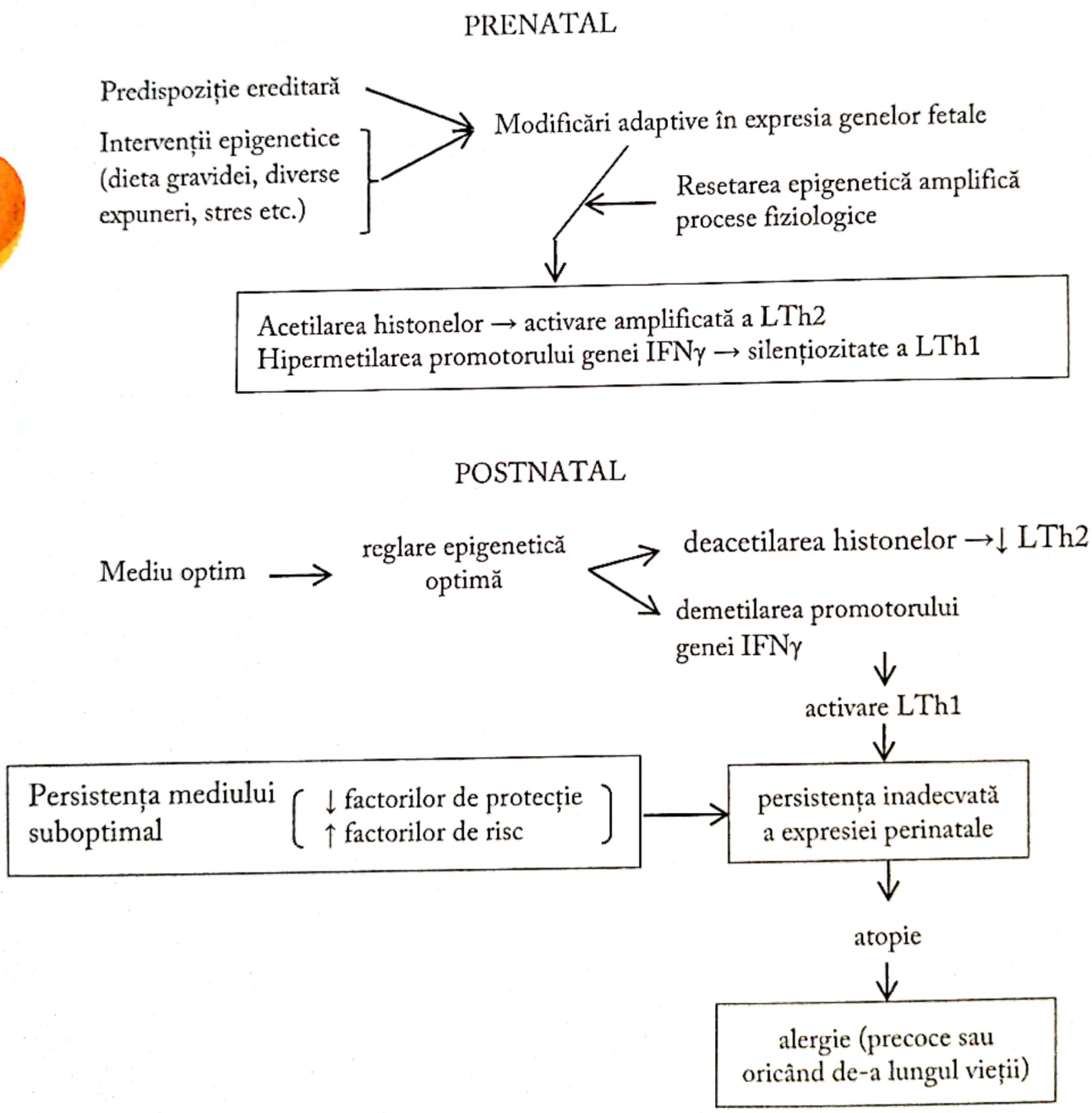


Fig. 3. Mediul pre şi postnatal influențează expresia genelor LTh1 şi LTh2

Scanned with OKEN Scanner

Particularități ale sistemului imun la nou-născutul cu risc de alergie

Sistemul imun prezintă particularități accentuate de reducerea vârstei gestaționale (2,5,19).

• Imunitatea înnăscută:

- răspuns redus al TLR2, TLR3 şi TLR4 la LPS, lipopeptid bacterian.

- monocite imature cu expresie redusă a proteinei adaptative MyD88 şi CD14, chemotaxie şi capacitate de producere a TNFα reduse

- celule dendritice cu capacitate limitată în prezentarea antigenului şi în polarizarea semnalelor pentru diferențierea LTh1 (valori reduse ale IFNγ)

- adaptare deficitară a răspunsului sistemului imun înnăscut la solicitări urgente

• Imunitatea adaptativă:

- proporție crescută de LT imature şi redusă de LT mature; capacitate redusă de a produce citokine

- susceptibilitate crescută a LT pentru apoptoză corelată cu răspuns redus la mitogeni

- expresie atenuată a genei IFNγ datorată hipermetilării promoterului proximal având ca urmare capacitate scăzută a transcripției IFNγ (moştenită din viața intrauterină şi persistentă la sugar)

Aceste particularități (evidențiate în sângele cordonului ombilical) favorizează dezvoltarea fenotipului alergic.

Maturizarea lentă a răspunsului sistemului imun înnăscut la stimulări microbiene întârzie dezvoltarea imunității adaptative, evidențiată de lentoarea evoluției raportului LTh1/LTh2/LTreg. şi a curbelor imunoglobulinelor serice, până la vârsta de 5 ani sau mai târziu. Deficitul numeric, expresia scăzută a FoxP3 şi a activității supresive a LTreg. din cordonul ombilical (cuantificată prin dozarea Il-4 după expunerea la alergen specific), secreție scăzută de Il-10, sunt aspecte care s-au corelat cu dobândirea precoce a alergiei alimentare (31).

Incompetențele sistemului imun la nou-născut, mult mai evidente la nou-născutul cu risc de alergie (câteva exemplificări prezentate mai sus), au fost corelate cu amplificarea răspunsurilor LTh2 la factori obişnuiți din mediu, în primele 6 luni de viață.

Expresia genică moştenită sau modulată epigenetic amplifică sensibilitatea la mediu şi poate înscrie precoce copilul într-un fenotip alergic, mai ales în cazul persistenței mediului nefavorabil (5,32).

Foetusul poate dobândi sensibilizări şi răspunsuri alergice (aproximativ 0,3%) la alergeni preluați din lichidul amniotic pe cale cutanată, digestivă

Scanned with OKEN Scanner

(înghițit) şi respiratorie (aspirat) şi/sau transplacentar (mediat de imunoglobuline G, în ultimul trimestru de sarcină). Această situație a fost atestată de valorile crescute ale CD4 solubil în lichidul amniotic, la jumătatea gestației şi de prezența unor markeri de activare imună în cordonul ombilical.

A fost propus un profil de markeri din sângele cordonului ombilical cu valoare prognostică pentru apariția precoce a sensibilizării şi alergiei (situație evaluată până la vârsta de 6 ani)(10,14,32):

- valori crescute ale IgE
- valori scăzute ale raporturilor LTh1/LTh2 şi LTreg./LTh2
- valori crescute ale chemokinelor recrutante ale Th2 şi ale factorilor de transcripție nucleară GATA3 şi RORC (10,14,32).

Factori de risc pentru alergie

Atopia maternă interacționează cu dezvoltarea sistemului imun fetal şi influențează expresia genelor LTreg., nivelul citokinelor, raportul LTreg./LTh2. Studiul genelor candidate pentru alergie la nou-născuți din *gravide alergice* (studiu ADN din cordonul ombilical) a precizat existența polimorfismului a 11 gene situate pe cromozomii 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 16, 20 care controlează producerea IgE în viața fetală (10). De asemenea, s-a constatat polimorfismul genelor redox materne (CAT, NOS2A, MRSA) implicate în răspunsuri imune şi atopie, în sinteza precoce a IgE, în perturbări ale reparațiilor şi regenerării tisulare (12). Prezența bolilor alergice la gravidă şi profil citokinic de tip LTh2 în cordonul ombilical s-au dovedit markeri fideli pentru riscul de alergie ulterioară de-a lungul copilăriei (5,8).

Perturbarea relației dinamice microbiom-dezvoltarea sistemului imun

Omul şi totalitatea microorganismelor care trăiesc pe om şi în om, microbiota (bacterii, virusuri, protozoare, fungi etc.), formează o unitate ecologică. Microbiomul, totalitatea bacteriilor care interacționează cu mucoasele (intestinală, respiratorie), este considerat „un organ" care influențează dezvoltarea şi funcția sistemului imun local şi general (33).

Analize metagenomice au evidențiat aproximativ 600.000 gene în microbiomul uman, comparativ cu 23.000 gene ale organismului uman. Cu toate variațiile compoziției, microbiomul deține un set de gene bine conservate şi identificabile.

Perturbarea microbiomului gravidei agravează riscul de alergie precoce. Celula dendritică din epiteliul intestinal matern mediază trecerea ADN bacterian către placentă, cordon ombilical, lichid amniotic şi intestinul fetal. Componentele bacteriene preluate influențează dezvoltarea sistemului imun fetal şi toleranța orală pentru alergeni. Mecanismul constă în acetilarea genei Foxp3 stimulând astfel populația LT reglatoare. Concomitent componentele bacteriene pregătesc epiteliul intestinal şi răspunsul imun fetal la invazia

Scanned with OKEN Scanner

microbiană postnatală. Existența microbiomului fetal a fost dovedită de prezența ADN bacterian (Lactobacillus, Bifidobacterium, Bacterioides) în meconiul născuților prin cezariană (34) şi de identificarea unor bacterii în placentă, lichid amniotic, membrane fetale, sângele cordonului ombilical, la foetuşi şi nou-născuți sănătoşi (Aagard 2014 citat de 13).

În prima etapă a vieții microbiomul se caracterizează prin dobândire treptată a abundenței, a diversității, într-o dinamică instabilă influențată de factori din mediu şi factori locali, reflectată pe dezvoltarea şi răspunsurile sistemului imun. La sugar transmisia verticală părinți-copii continuată orizontal prin expunere la mediu îmbogățeşte intestinul cu aproximativ 10^{13}-10^{14} microbi, cuprinzând în jur de 1000 de specii (35).

Studii epidemiologice au semnalat diferențe între microbiota precoce (vârsta 0-3 luni) a copiilor care ulterior au dezvoltat alergii şi astm (sub vârsta de 5 ani) şi a celor care au evoluat fără alergii. În această „fereastră critică" normalitatea abundenței şi diversității florei microbiene limitează dezvoltarea celulelor pro-inflamatorii, promovându-le pe cele anti-inflamatorii. Condițiile care modifică precoce expunerile microbiene şi cele care interferă cu dezvoltarea normală a microbiomului, reducând abundența şi diversitatea, cresc riscul de boli atopice. Perturbarea relației microorganisme-sistem imun duce la perturbarea self-toleranței şi a răspunsurilor la factori obişnuiți din mediu amplificând predispoziția pentru alergii cu evoluție persistentă (36).

Interacțiunea microbiomului intestinal cu sistemul imun (37,38,39)

• Încă din perioada de nou-născut colonizarea bacteriană a intestinului (influențată de alimentație) reglează acetilarea histonelor şi metilarea ADN în sistemul imun local şi în alte țesuturi ale gazdei, ceea ce explică creşterea riscului de boli alergice la copilul alimentat artificial (Kratkamer K. şi colab. 2016 citat de 13).

• Contactul direct al unor structuri moleculare conservate pe suprafața microbilor (MAMPs-microbe associated molecular patterns) cu receptori ai gazdei declanşează răspunsuri imune specifice moleculei. De exemplu lipopolizaharidul bacteriilor Gram (-) (componente ale membranei externe bacteriene) declanşează răspuns imun protector față de inflamația Th2 şi reduce hiperreactivitatea căilor respiratorii.

• Interacțiune indirectă prin metaboliți şi alte molecule bacteriene care influențează atât colonizarea cât şi fiziologia intestinului gazdei. Acizii graşi cu lanț scurt care rezultă din degradarea bacteriană a fibrelor dietetice (acetat, propionat, butirat) intervin epigenetic asigurând energia celulelor epiteliale şi protejând împotriva unei game largi de boli imune şi metabolice. De exemplu molecula acetat dezvoltă mecanisme anti-inflamatorii complexe, dominate de LT reglator, ameliorând astmul alergic.

Scanned with OKEN Scanner

Diverse condiții (expuneri, modificări ale stilului de viață etc.) care reduc factorii protectori ai microbiomului concomitent cu creşterea numărului şi agresivității celor care produc disbioză, se însoțesc de creşterea riscului pentru sensibilizări şi boli alergice, prin promovarea populației Th2 (secretoare de Il-4) şi reducerea LTreg.FoxP3. Reducerea abundenței şi diversității microbiomului se însoțeşte de abundență relativă de germeni Gram + aparținând încrângăturii firmicutes: anaerobi (Clostridia, mai ales Clostridium difficile), aerobi (bacili), Mollicutes, Streptococcus, Staphylococcus, Veillonella spp., fungi (13).

Microbiomul sugarului se caracterizează prin abundență şi diversitate (13): Faecalibacterium spp., Lachnospira spp., Veillonella spp., Rothia spp., Roseburla spp., Alistipes spp., Lachnospiraceae spp., Ruminacoccus spp., Dialister spp., Acinetobacter iwoffii F78, Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Akkermansia spp.

Bifidobacteriile, Lactobacilii, Bacterioides, constituie flora care modulează funcția imună şi toleranța pentru alergeni; sugarii non-alergici au această populație microbiană bine reprezentată.

Disbioza este suma modificărilor cantitative şi calitative ale microflorei comensale intestinale, a activității sale şi a distribuției în tractul digestiv, însoțită de creşterea ponderei bacteriilor patogene; este un dezechilibru al microbiotei (Hawrelak J., Myers S. 2014 citați de 16).

Factorii de risc pentru disbioză sunt, majoritatea, implicați în riscul epigenetic: operația cezariană, naşterea prematură în condiții de spital, alimentație de tip vestic a gravidei, alimentație artificială şi diversificare incorectă, exces de igienă, urbanizarea, expunere redusă a gravidei şi ulterior a copilului la mediul de fermă şi animale de companie (cu blană), expunerea precoce la antibiotice, expunere la mediu poluat.

Factorii protectori față de disbioză, implicit față de resetări epigenetice, sensibilizări şi alergii sunt: naştere naturală la domiciliu, alimentația naturală, nutriție tradițională bogată în legume şi fructe cultivate pe terenuri îngrăşate natural, alimente preparate prin fermentație naturală, consumul de lapte de fermă, expunere la contactul cu mediul de fermă (pre şi postnatal), fratrie numeroasă, mamă nefumătoare, profilaxia expunerii nou-născutului la infecții virale şi bacterii patogene (motivată religios), consum redus/absent de antibiotice, mai multe păduri şi mai puțină poluare a aerului sau cel puțin ameliorare etc. (40).

În timp, înclinarea treptată a raportului factori protectori/factori de risc în favoarea numitorului, a fost însoțită de evoluția ascendentă a curbelor de frecvență a alergiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Microbiomul căilor respiratorii se formează prenatal (dovedit de prezența ADN bacterian de origine maternă în căile respiratorii inferioare la prematuri) şi continuă postnatal influențând maturizarea imunologică, toleranța imună şi tipul viitoarei patologii pulmonare (36).

Colonizarea precoce cu S.pneumoniae, H.influenzae, M.catharhalis (germeni inductori ai genelor Th17), prezenți în culturi din aspiratul hipofaringian, s-a dovedit factor de risc pentru bronşiolite şi wheezing recurent sub vârsta de 3 ani şi ulterior, astm bronşic (peste vârsta de 5 ani) (Bisgaard H. şi colab. citat de 3).

Colonizarea căilor respiratorii inferioare este condiționată de modul naşterii, încărcătura bacteriană a aerului inspirat şi a microaspirațiilor, flora bacteriană din cavitatea bucală, clearance-ul muco-ciliar, statusul imun local şi general, condiții de temperatură, oxigenare, pH.

Microbiomul pulmonar este dezechilibrat de antibiotice, încărcătură microbiană agresivă în mediu, medicamente cu efect imunosupresiv (administrate pe cale generală sau locală), poluare, etc.

La copiii cu astm bronşic în microbiomul respirator sunt bine reprezentate Firmicutes (mai ales Staphylococcus spp. Şi Streptococcus spp.), Proteobacteria (mai ales H.influenzae); Bacterioides (în particular Prevottela) sunt mai puțin reprezentate comparativ cu indivizii fără astm.

Microbiomul intestinal influențează puternic dezvoltarea şi răspunsurile imune ale mucoasei respiratorii (5,13). Celule imune din sistemul limfoid asociat intestinului, activat şi metaboliți bacterieni (trimişi pe cale circulatorie) se transferă în mucoasa respiratorie, ca răspuns la provocări din căile respiratorii, realizând o adevărată „axă imunologică plămân-intestin".

Microbiomul cutanat se formează imediat după naştere determinat de flora microbiană a mediului, igiena, factori genetici, calități ale pielii (umezeala, conținutul în sebum, pH, salinitate). Componența microbiomului cutanat variază cu vârsta, localizarea anatomică, condițiile de îngrijire personală, condițiile de mediu, tratament cu antibiotice sau alte medicamente etc. (40).

Peste 60% din germeni aparțin următoarelor genuri:

- Staphylococcus (epidermitis, aureus), răspândit pe toată suprafața cutanată; reduce capacitatea bactericidă a pielii.
- Corynebacterium colonizează zone bogate în sebum, stratul cornos, glande sudoripare.
- Propionilbacterium: acnes şi granulosum care colonizează zonele cu secreții sebacee şi avidum care colonizează glande sudoripare apocrife; P.acnes este implicat în producerea acneei.

Scanned with OKEN Scanner

În primele 6 luni de viață sunt bine reprezentate (40%) speciile Streptococcus şi Staphylococcus (subtilis şi homini), apoi diversitatea microbiană cutanată se accentuează. Un rol important în relația microbiom-tegument îl au proteinele antimicrobiene epiteliale: beta-defensine, catelicidine, amidaze, psoriasine şi ribonucleaze (vezi capitolul Dermatita atopică).

Microbiomul cutanat activează gene codante pentru proteine antimicrobiene epiteliale, toll-like receptori, complement, citokine şi celule, mai ales ale LT reglatoare (care mențin toleranța față de microbiom). Disbioza favorizează o patologie infecțioasă şi agravează inflamația alergică (dermatita atopică), grăbind debutul şi/sau agravând evoluția. În ariile cutanate afectate de inflamația atopică, înainte şi în timpul puseului acut, se pierde diversitatea microbiană dominând Staphylococcus aureus şi Staphylococcus epidermitis; în remisiune, încă din faza precoce, domină Streptococcus spp. şi Corynebacterium spp. Microbiomul cutanat este influențat de cel intestinal; administrarea orală de probiotice cu Lactobacillus spp. corectând balanța Th1/Th2, crescând IFNγ şi alte elemente ale toleranței imune, poate ameliora evoluția dermatitei atopice.

Dezechilibrele nutriționale precoce (pre şi postnatale) asociate altor elemente ale stilului de viață modificat reprezintă factori de risc pentru boli cronice netransmisibile (care se vor exprima clinic în diferite etape ale vieții) cardio-vasculare, metabolice (obezitate, diabet zaharat), unele cancere, boli cronice pulmonare, ficat gras non-alcoolic, boli cu mecanism imun şi alergice cu potențial de manifestare din primul an de viață sau mai târziu (41,42).

Dietele moderne ale gravidelor şi ulterior ale copiilor conținând mai multe alimente procesate şi sintetice, bogate în grăsimi şi hidrocarbonate rafinate, alimente modificate genetic, sărace în fibre, peşte proaspăt, fructe şi vegetale (comparativ cu dietele tradiționale), sunt însoțite de risc epigenetic pentru alergii şi alte boli cronice netransmisibile (43,44). Asemănarea epidemiologică între bolile alergice şi cele metabolice argumentează această afirmație; sistemul imun poate fi un mediator al modificărilor din mediu, o verigă patogenetică importantă în provocarea unui status inflamator reflectat de existența unei inflamații cronice uşoare în patologia menționată.

Excesul de grăsimi şi sărăcia în fibre dietetice provoacă disbioză intestinală, creşterea permeabilității intestinale şi a încărcăturii antigenice sistemice, modificări însoțite de creşterea nivelului seric a unor citokine pro-inflamatorii.

Valorile crescute ale acidului linoleic în cordonul ombilical asociate cu valori crescute ale IgE şi manifestarea atopiei (corelată cu aportul scăzut de acid arahidonic şi dihomo-gama-linoleic), sunt markeri ai riscului de alergie determinat de dieta dezechilibrată în lipide.

Scanned with OKEN Scanner

Alimentația bogată în donatori de metil (folați, metionină, colină) amplificând metilarea ADN favorizează dezvoltarea fenotipului alergic. Expunerea in utero la acid folic, benefică în profilaxia unor malformații congenitale (disrafism spinal), a fost asociată cu perturbări ale sistemului imun şi alergii. Această situație s-a dovedit favorizată şi agravată de variante ale genelor codante ale enzimelor implicate în metabolismul acidului folic (45).

Deficitul vitaminei D, devenit frecvent în ultimele decade, datorită modificărilor în dietă (aport scăzut), în stilul de viață şi în preocupări (insuficienta expunere la soare), este însoțit de o patologie bogată. Vitamina D este implicată în supresia proliferărilor celulare, reglarea apoptozei, modularea răspunsului imun, controlul diferențierii şi funcției structurilor cutanate, controlul sistemului renin-angiotensină şi al secreției de insulină, controlul funcției musculare şi al unor funcții neuronale (date sistematizate de 46). Metaboliții vitaminei D sunt stabilizatori mastocitari (reducând degranularea) şi antagonişti ai mediatorilor mastocitari (efect temporar). În carența vitaminei D, mastocitul se poate descărca spontan (fără intervenția altor activatori). Aceste efecte pot apare în carență prin lipsă de aport, anomalii ale metabolismului, anomalii ale receptorului vitaminei D (47,48).

Deficitul de vitamină D la gravidă se reflectă prin valoarea scăzută a metabolitului 25 (OH) D în cordonul ombilical. Diverse studii la copilul mic au semnalat corelația acestui deficit cu riscul crescut pentru sensibilizare la alergeni (alimentari, din aer) însoțită de valori crescute ale IgE, sau, mai mult, cu apariția eczemei în absența unor dovezi de sensibilizare.

Aportul de minerale şi vitamine poate fi protector față de alergii sau, în exces, poate reprezenta un risc epigenetic. Exemplificări (46,49):

- aportul de vitamina A şi E scade riscul de rinită alergică
- nivelul normal al vitaminelor A şi D, ca şi expunerea la soare a gravidei şi ulterior a copilului scad riscul de astm bronşic
- prezența vitaminei C în dieta gravidei reduce riscul de AB şi alte manifestări alergice la copilul mic.
- nivelul crescut al seleniului plasmatic la începutul sarcinii s-a asociat cu riscul crescut de wheezing
- aportul crescut de vitamina K s-a asociat cu prezența astmului bronşic la vârsta de 7 ani

Menținerea în limite normale a valorilor serice ale antioxidanților (seleniu, zinc, vitamina C) aduşi de alimentația bogată în fructe şi vegetale proaspete (gravidă, copil) reduce riscul de wheezing recurent, astm şi/sau eczemă. Totuşi unele studii au semnalat că reducerea excesivă a stres-ului oxidativ poate supresa diferențierea LTh1 facilitând dominația LTh2 (49).

Scanned with OKEN Scanner

Obezitatea gravidei însoțindu-se de modificări metabolice şi status pro-inflamator influențează metabolismul şi dezvoltarea sistemului imun fetal. Profilul de celule şi citokine din cordonul ombilical marchează riscul de alergie care devine manifestă, precoce sau mai târziu. Surplusul greutății corporale a gravidei mai mare de 25 Kg s-a corelat semnificativ statistic cu prezența AB la copil.

La copil obezitatea este considerată ca factor de risc independent pentru alergii şi agravează bolile alergice, situație facilitată de o uşoară inflamație sistemică, cu evoluție cronică. Nivelele serice ale IgE şi CRP sunt direct proporționale cu indexul de masă corporală (41).

Restricțiile dietetice şi malnutriția la începutul sau la mijlocul gestației s-au corelat cu riscul crescut de hiperreactivitate bronşică, situație agravată mai ales de restricția proteică.

Poluanții introduşi în organism prin aerul inspirat sau pe alte căi au efecte epigenetice cu consecințe multiple, devastatoare. Susceptibilitatea la poluanți este individualizată.

Poluanții gazoşi sau particulați din aer au fost clasificați în (50):

- poluanți primari emişi direct în aerul ambiental:
  = monoxidul de carbon eliminat de automobile, arderi industriale cu combustibili derivați din plante.
  = dioxidul de sulf provenit din arderea combustibilului fosil (cărbune, uleiuri), eliminări diesel, minerale care conțin sulf, erupții vulcanice.
- poluanți secundari din aer formați ca rezultat al unor reacții chimice între diverşi poluanți:
  = dioxidul de azot provine din combustii în central termice, centrale electrice, ardei în motoarele diverselor vehicule (petrol, benzină, gaz natural).
  = ozonul se formează prin reacție fotochimică sub influența luminii solare din precursori poluanți (NO, No_2, compuşi organici volatili).
  = emanații din arderea petardelor.
- poluanți particulați: conțin componente primare şi secundare emise de motoarele diesel şi centrale electrice; sunt conținuți în praful şoselelor şi în alte surse.

Mediul poluat cu nivele crescute de dioxid de azot, PM10, bisphenol A, esteri phathalat acționând în diverse etape ale sarcinii, creşte riscul de AB şi infecții ale tractului respirator în timpul copilăriei. Poluarea Diesel are efecte epigenetice corelându-se cu valori scăzute ale LTreg. şi mult crescute ale Th2 şi cu frecvența crescută a astmului bronşic (51).

Scanned with OKEN Scanner

Poluanții din diverse surse inclusiv din fumul de țigară provoacă stres oxidativ cu efect epigenetic constând în creşterea nivelului ARNm necodant (destabilizarea ARNm şi represia translației) şi metilare ADN (15,16,17).

Mediul „construit": locuința (caracteristica materialelor de construcție, poziționarea, ventilația, însorirea, încărcătura cu microorganisme şi alergeni), prezența altor clădiri vechi, calitățile spațiului de învățământ, infrastructura, numărul de ocupanți ai locuinței (oameni şi animale), spațiile deschise etc. influențează maturizarea microbiomului, dezvoltarea sistemului imun şi răspunsurile la factorii obişnuiți din mediu. Relațiile dintre caracteristicile mediului construit şi bolile alergice ale copilului sunt foarte complexe fiind protectoare sau agresive (13).

Poluanți organici: pesticide, chimicale industriale persistente şi solubile în grăsimi, detectate în cordonul ombilical, placentă, laptele mamei, au efecte imune negative chiar în doze mici. Expunerea profesională a gravidei la hidrocarburi aromatice policiclice a indus în celulele cordonului ombilical peste 30 secvențe metilate diferențiat, unele asociate cu debutul AB sub vârsta de 5 ani (52). Efectele poluanților din mediu sunt trans-generaționale, menținându-se la generațiile următoare chiar dacă nivelul poluanților a scăzut (2,5,53).

Fumatul gravidei (activ sau pasiv) scade perimetrul cranian şi creşte riscul de AB, mai ales dacă la rândul său gravida a fost fetus expus la fum de țigară (fumatul bunicii). Toxinele fumului de țigară induc acetilarea histonelor cu efect pro-inflamator şi scad funcția placentară; nivelul crescut al microARN-223 s-a asociat cu riscul crescut pentru dermatită atopică în primii 3 ani de viață (30).

Nivelul crescut al citokinelor Th2 în sângele cordonului ombilical şi polimorfismul genei Il-13 au fost corelate cu debutul precoce al bolilor atopice.

În sângele cordonului ombilical la nou-născuți din mame fumătoare au fost depistate nivele crescute ale citokinelor Th2 şi ale IgE. Valorile crescute ale IgE asociate cu cele ale Il-13 şi cu polimorfismul genei Il-13 s-au corelat cu debutul precoce al wheezing-ului recurent cu wheezing de efort, wheezing asociat cu tuse nocturnă în absența sensibilizărilor şi AB alergic la copilul mic.

Au fost demonstrate repercursiunile severe ale fumatului matern asupra dezvoltării şi funcției aparatului respirator, mai ales la copii cu genotip null pentru glutation S-transferaza M1, enzimă cu rol în detoxifierea de componentele fumului de țigară (24). Expunerea postnatală este responsabilă de patologie respiratorie alergică şi infecțioasă (31) (vezi capitolul Astmul bronşic).

Scanned with OKEN Scanner

Antibioticele administrate la gravidă şi postnatal precoce (mamei în lactaţie şi copilului) sunt incriminate în creşterea prevalenţei bolilor alergice. Perturbarea florei comensale şi întreruperea evoluţiei infecţiei (în consecinţă a răspunsului imun specific acesteia), favorizează comutarea către un răspuns imun alergic la indivizi predispuşi. Disbioza precoce indusă de antibiotice se caracterizează prin reducerea bifidobacteriilor şi a lactobacililor, situaţie însoţită de supresia LT reglator şi exacerbarea patogenităţii populaţiei de clostridii, stafilococi, fungi, veillonella spp.

Experimental a fost sugerată intervenţia diferenţiată a antibioticelor; anumite tipuri supresează răspunsul Th1 favorizând răspunsuri de tip Th2 (aspect confirmat de nivelele serice ale mediatorilor celor două populaţii limfocitare).

Analiza diferenţiată a morbidităţii alergice corelată cu administrarea antibioticelor la copii sub vârsta de 6 luni a identificat riscul crescut de wheezing recurent şi wheezing prelungit la copii expuşi direct, comparativ cu cei expuşi prin laptele matern.

Alte raportări au semnalat asocieri ale expunerii prenatale la antibiotice cu apariţia dermatitei atopice şi alergiei alimentare în primul an de viaţă urmând, în timp, asocierea AB la copiii care au avut dermatită atopică (5,54).

Consumul altor medicamente în timpul sarcinii. Cel mai bine studiat este efectul paracetamolului şi al supresoarelor secreţiei gastrice. Paracetamolul a fost corelat cu riscul de wheezing precoce dependent de genotipul matern la nivelul metabolismului oxidativ (Shaeen 2010 citat de 19).

Infecţiile şi morbiditatea alergică

Maturizarea postnatală lentă, fiziologică, a LTh1, accentuată la copilul cu risc de atopie, întreţine o vulnerabilitate crescută la agresiunea complexă, combinată a unor factori din mediu: alergeni, infecţii virale, bacteriene (frecvent co-infecţii), poluanţi. Răspunsul imun în căile respiratorii (cele mai expuse) este individualizat, determinat de prezenţa unui microbiom echilibrat, statusul LT reglator şi puterea de proliferare a LTh1 şi LTh17 pentru contrabalansarea LTh2. Această condiţie este sabotată de pre-existenţa inflamaţiei alergice care se va agrava sau, facilitează declanşarea alergiei (24).

Expunerea precoce la infecţii virale (familie, colectivităţi) favorizează o patologie respiratorie recidivantă dominată de *wheezing recurent*. În această categorie cei mai mulţi copii au *wheezing tranzitoriu* sau astm indus viral cu prognostic favorabil în primii 6 ani. Aproximativ 25% vor avea astm atopic cu debut precoce şi potenţial de evoluţie persistentă de-a lungul următoarelor etape de vârstă. Inflamaţia indusă viral interacţionează sinergic cu inflamaţia alergică (vezi capitolul Astmul bronşic).

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea frecventă a antibioticelor (mai mult sau mai puțin justificată) agravează riscul de alergie sau o inflamație alergică pre-existentă prin perturbarea microbiomului și favorizarea alergiei la medicamente (8).

Stresul în timpul sarcinii prin divorț/separare, pierderea locului de muncă, deces în familie s-au corelat cu apariția inflamațiilor alergice și a hiperreactivității de organ. Lim R. 2014 citat de 54 implică dereglarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene în perturbarea imunității umorale, a echilibrului hormonal și a răspunsului la stres, insistând asupra rolului major al glucocorticoizilor (citat de 55).

BIBLIOGRAFIE

1. Barker D.J. The origins of the developmental origins theory. J Int Med 2007,261:412-417.
2. Rose-Zerilli M.J., David S.A., Holgate S.T., Holloway J.W. The Genetics of Allergic Disease and Asthma in Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R.S., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Pricipless and Practice. Sec.Ed. Saunders/Elseviers 2010:22-39.
3. Holloway J.W., Cakebread J.A., Holgate T. The genetics of allergic disease and asthma. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R.S., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Pricipless and Practice. 2003:23-38.
4. Von Mutius E., Nicolai T. Familial aggregation of asthma in a south bavarian population. Am J Respir Crit Care Med 1996,153:1266.
5. Collins S.A., Lockett G.A., Holloway J.W. The genetics of allergic disease and asthma. In Leung D.Y.M., Szeffler S.J., Bonilla F.A., Akdis C.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Pricipless and Practice. Third Edition Elsevier 2016:18-30.
6. Suaini N.H.A., Wang Y., Soriano W. et al. Genetic determinants of paediatric food allergy: a sistematic review. Allergy 2019,74:1631-1648.
7. Sato T., Liu X., Basma H. et al. Il-4 induces differentiation of human embrionic stem cells into fibrogenic fibroblast-like cells. J Allergy Clin Immunol 2011,127:1595-1603.
8. Akdis C.A., Sicherer S.H. Allergy and the immunologic basis of atopic disease. In Kliegman R.M., Tanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson Textbook of Pediatrics 20th Ed. Elsevier 2016:1074-1078.
9. Wedinger S., Gieger C., Rodriquez E. et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FcER1A as novel susceptibility locus. PLoS Genet 2008,4:e1000166.

Scanned with OKEN Scanner

10. Yang K.D., Ciang J.C., Chung H. et al. Gene-gene and gene-envrinment interaction on IgE production in prenatal stage. Allergy 2010,65,6:731-739.
11. Lockett G., Holloway J.W. Genome-wide association studies in asthma: perhaps, the end of the begining. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013,13:463-469.
12. Liu C.A., Wang C., Chuang H. et al. Prenatal prediction of infant atopy by maternal, but not paternal, total IgE levels. J Allergy Clin Immunol 2013,112:899-904.
13. Sbihi H., Boutin R.C.T., Cutler Ch. et al. Thinking bigger: how early-life envirommental exposure shape the gut microbiome and influence the development of asthma and alergic disease. Allergy 2019,74:2103-2115.
14. Almouzni G., Altucci L., Amati B. et al. Relationship between genome and epigenome-challenges and requirements for future research. BMC Genomics 2014,15:487-493.
15. Sandovici I., Gorduza E.V., Ioana M., Cucu N., Braha E., Bănescu C., Covic M. Expresia informației ereditare (funcția genei). În Covic M., Ştefănescu D., Sandovici I., Gorduza E.V. Genetică medicală. Ediția a III-a. Ed.Polirom:81-123.
16. Buzinschi S. Scurtă privire asupra influenței factorilor genetici şi epigenetici în dezvoltarea embriofetală. În Buzinschi S. Epigenetica în practica medicală. Ghid pentru clinician. Editura Amaltea 2016:34-53.
17. Covic M., Sandovici I., Niculescu M., Tauşer G., Chiriță A., Andreescu N., Gorduza E.V. Bolile genetice şi medicina genomică. În Covic M., Ştefănescu D., Sandovici I., G..duza E.V. Genetică medicală. Ediția a III-a. Ed.Polirom:277-300.
18. Holgate S.T. The genetic basis of allergic disease in Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. *Allergy* Third Ed. Mosby Elsevier 2007:205-221.
19. Lockett G., Huoman J., Holloway J. Does allergy begin in utero? Pediatr Allergy and Immunol 2015,26:394-402.
20. Warner J.O., Warner J.A. Fetal and early-life origins of allergy Pediatr Allergy and Immunol 2014,25:7-8.
21. Tantisira K.G., Lazarus R., Litonjua A.A. et al. Chromosome 17: association of a large inversion polimorphysm with corticosteroid response in asthma Pharmacogenomics 2008,18:733-737.
22. . Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Interpatient variability in rates of asthma progression: can genetics provide an answer? J Allergy Clin Immunol 2008,121:573-579.

Scanned with OKEN Scanner

23. Wegmann T.G., Liu H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnanty a Th2 fenomenum? Immunol Today 1993,14:353-356.
24. Holt P.G., Sly P.D.L., Devereux G. Early life origin of allergy and asthma. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Allergy Third Ed. Mosby Elsevier 2007:223-231.
25. Fallon P.G., Jolyn H.E., Smith P. et al. Il-4 induce characteristic Th2 responses even in the combination absence of Il-5, Il-9 and Il-13 Immunity 2002,17:7-17.
26. Saito S., Nakashima S., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy Am J Reprod Immunol 2016,63:601-610.
27. Crome S.Q., Wang K.Y., Leving M.K. Translational mini-review series on Th17 cells: function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease Clin Exp Immunol 2010,159:109-119.
28. Nakashima A., Ito M., Yoneda S. et al. Circulating and decidual Th17 levels in healthy pregnancy Am J Reprod Immunol 2010,63:104-109.
29. Pfefferle P., Höking C., Renz H. Maternal cytokine profiles during pregnancy predictors for later allergy or just reading the leaves? Allergy 2011,66:987-988.
30. Prescott S.L. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. Pediatr Resp Rev 2008,9:3-9.
31. Prescott S.L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and wider pandemic of inflammatory noncomunicabile diseases. J Allergy Clin Immunol 2013,131,1:23-9.
32. Henderson A.J., Warner J.O. Fetal origins of asthma Semin Fetal Neonatal Med 2012,17:82-91.
33. Bordenstein S.R., Their K.R. Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes. PLoS Biol 2015, 13(8):e1002226.
34. Abrahamsson Th. Et al. Gut microbiota and allergy: the importance of pregnancy period. Pediatric Research 2015,77,1:214-219.
35. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G. et al. Current understanding of the human microbiome. Nature Med 2018,24:392.
36. Stein M.M., Hrusch C.L., Gazdz J. et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. N Engl J med 2016,375(5):411-421.
37. Fischpach M.A. Microbiome: focus on causation and mechanism. Cell 2018,174(4):785-790.

Scanned with OKEN Scanner

38. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. Science 2015,349(6252):1106-1110.
39. Brestoff J.R., Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. Nature Immunol 2013,14(7):676-684.
40. Buzinschi S. Microflora în organismul uman şi rolul său în patologie. Editura Academiei Române 2019:50-57.
41. Visness C.M., London S.J., Daniels J.L. et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in chidren and adolescents: results from the National Health and Nutrition Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol 2009,123:1163-1169.
42. Barker D.J., In utero programming of chronic disease. Clin Sci (Lond) 1998,45:115-128.
43. Abelius M.S., Lempinen E., Lindblad J. et al. Th2-like chemokine levels are increased inalergic children and influenced by matrnal immunity during pregnancy. Pediatr Allergy Immunol 2014,25:387-393.
44. Krauss-Etschman S., Hartl D., Rzehak K.P. et al. Decreased cord blood Il-4, Il-13 and CCR4 and increased TGFβ levels after fish oil supplementation of pregnant women. J Allergy Clin Immunol 2008,121:464-470.
45. Hollingsworth J.W., Maruoka S., Boon K. et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. J Clin Invest 2008,118:3469-3479.
46. West C., Dunstan J., McCarthy S. Et al. Association between maternal antioxidant intakes in pregnancy and infant allergic outcomes. Nutrition 2012,4:1747-1458.
47. Buzinschi S. Noi repere în studiul efectelor biologice ale vitaminei D. Revista Română de Pediatrie 2011,60,4:310-315.
48. Liu Z.Q., Lx X., Qiu S.Q. et al. Vitamine D contributes to mast cell stabilization. Allergy 2017,72:1 184-1192.
49. Amarasekera M., Prescott S.L., Palmer D.J. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. Assian Pac J Allergy Immunology 2013,31:175-182.
50. Limaye S., Salvi S. Ambient aer pollution and the lungs: what clinicians need to know? Breathe 2010,6,3:235-252.
51. Bowatte G., Lowe A., Lodge C. et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensibilization: a systematic review and meta-analysis of birthcohort studies. Allergy 2015,70:245-256.

Scanned with OKEN Scanner

52. Perera F., W-y T., Herbstman J. et al. Relation of DNA-methylation of 5'CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. PLoS One 2009,4:e4488.
53. Holloway J.W., Savarimuth Francis S., Fong K.M., Yang I.A. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. Respirology 2012,17:590-600.
54. Metzler S., Frei R., Schmauser-Hechfellner E. et al. Association betwwen antibiotic treatment during pregnancy and infancy and development of allergic disease. Pediatr Allergy Immunol 2019,30:423-433.
55. Lim R., Fedulov A.V., Kobzik L. Maternal stress during pregnancy increases neonatal allergy sussceptibility: role of glucocorticoids. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014,307:1141-1148.

Scanned with OKEN Scanner

ALERGENI

- Alergenii (mixtură de proteine, glicolipide, lipoproteine) prezenți în mod natural în mediu sunt capabili să stimuleze un răspuns imun la indivizi susceptibili genetic, provocând boli alergice cutanate, respiratorii, digestive.
- Calitățile fizice (greutatea moleculară, solubilitatea, stabilitatea etc.) și biochimice ale alergenilor (majoritatea fiind enzime, inhibitori enzimatici, liganzi, proteine transportoare sau proteine asociate actinei) și deficiențe ale porților de intrare facilitează contactul componentelor alergenului (epitopi) cu sistemul imun.
- Specii înrudite filogenetic dețin molecule alergenice similare implicate în alergii încrucișate.
- Studii de biologie moleculară au dus la izolarea și caracterizarea structurală și funcțională a epitopilor, clonarea și caracterizarea epitopilor recombinați utili diagnosticului alergiei și imunoterapiei.
- Haptenele, substanțe cu greutate moleculară mică, preluate prin piele și mucoase, devin antigenice după legarea la serum-albumine. În funcție de tipul haptenei, cantitatea, calea de pătrundere și particularitățile imunologice ale individului determină răspuns imun de tip I, II, III sau IV.
- Au fost conturate grupuri de alergeni implicate patogenetic în bolile alergice ale copilului.
- Enzime bacteriene și autoantigeni pot induce răspunsuri imune de tip alergic.

Un antigen devine alergen și induce o reacție de hipersensibilizare tip I, finalizată cu producere de IgE (după expunere repetată), în funcție de proprietățile sale biochimice, cantitatea pătrunsă în țesut (piele, mucoase), timpul de contact cu sistemul imun și predispoziția individului pentru răspunsuri de tip alergic (1). Molecula este formată dintr-un determinant antigenic și un purtător. Alergenii sunt o mixtură de glicoproteine, lipoproteine sau proteine. Cei mai mulți sunt proteine cu greutatea moleculară

Scanned with OKEN Scanner

10-70 kDa; sub 10 kDa nu se leagă la IgE fixate pe mastocite, iar cei peste 70 kDa nu străbat porțile de intrare.

Majoritatea alergenilor sunt enzime sau inhibitori enzimatici, liganzi sau transportori de proteine, sau proteine asociate actinei. Fiecare alergen conține un număr de epitopi lineari și/sau conformaționali care sunt componente ale proteinei de legare la regiunile hipervariabile ale lanțurilor ușoare și grele (fragmente Fab) ale imunoglobulinelor (epitopii celulei B) sau se leagă într-o regiune analogă a receptorului celulei T (epitopi ai celulei T). O evaluare recentă a evidențiat existența a peste 8600 de epitopi ai alergenilor asociați celulelor B (aproximativ 5 aminoacizi) sau celulelor T (13-17 aminoacizi) (2).

Epitopii peptidici ai majorității alergenilor induc răspuns IgE. Alergenii de natură glicoproteică stimulează producerea de IgE (cu frecvența de 15-30% în totalul bolnavilor alergici) prin fragmente glican (determinanți carbohidrați cu reactivitate încrucișată); glicanii apar în structura diferitelor glicoproteine alergizante și non-alergizante (Smith Th. Și colab. 1969 citat de 2).

Expunerea la alergeni este urmată de activări (concomitente sau în cascadă) și eliberare de mediatori din celulele epiteliale, celulele prezentatoare de antigen, celule limfocitare participante la răspuns, ceea ce îi plasează în categoria activatori genici pluricelulari (transcriptomics). Alergenii care activează sistemul imun înnăscut sunt imunodominanți comparativ cu cei lipsiți de această caracteristică. Alergenii care posedă activitate protează au cea mai mare putere de penetrare a țesutului și de reducere a toleranței naturale. Experimental s-a dovedit că unii alergeni declanșează răspuns imun în prezența altor alergeni (de altă origine).

Alergenicitatea este influențată de (3):

- factori intrinseci alergenului: să aparțină mediului (străin pentru sistemul imun al organismului afectat), mărimea și complexitatea moleculei, concentrația, solubilitatea, stabilitatea, activitatea biochimică, rezistența la prepararea termică și la digestie, capacitatea de traversare a barierelor de apărare (piele, mucoase).
- factori specifici bolnavului și mediului:
  = predispoziția genetică și sexul, sezonul nașterii, greutatea la naștere, stilul de viață
  = expunerea la infecții virale, fum de țigară și alți poluanți, alimentație artificială

În funcție de capacitatea de legare la IgE specifice (fixate la receptori celulari specifici) alergenii au fost clasificați în următoarele categorii:

Scanned with OKEN Scanner

- alergeni majori care leagă peste 50% din receptori şi induc simptome moderate/severe la peste 50% din bolnavii afectaţi. Sunt bine caracterizaţi fizico-chimic (este stabilită secvenţialitatea nucleotidelor sau aminoacizilor) şi reprezintă o componentă semnificativă în totalul proteinelor extractibile. Alergenii majori determină valori semnificative ale markerilor alergiei specifice (test cutanat, IgE serice specifice, răspunsuri specifice la activări celulare). ADN-ul sau constituenţii peptidici ai alergenului major sunt eficienţi în vaccinurile cu alergeni (2).

- alergeni intermediari care leagă 10-50% din receptorii specifici şi induc simptome uşoare/moderate.

- alergeni minori legaţi la sub 10% dintre receptorii specifici inducând simptome uşoare.

Pătrunderea alergenilor în ţesut este facilitată de defectele congenitale sau dobândite ale porţilor de intrare (piele, mucoase) şi de acţiunea directă a alergenului. Unii alergeni cu greutate moleculară mică (de exemplu medicamente) devin alergizanţi după legarea la proteine serice sau la membrane celulare.

Alergenii implicaţi în alergia IgE mediată sunt prezenţi în mod natural în mediu înconjurător. Sursele de alergeni sunt numeroase. Cele mai complexe provin din rândul miceliilor (spori si fragmente de micelii), polenurilor si acarienilor, urmaţi de alergenii de origine animală: peri, scuame de epidermă, salivă, detritusuri şi veninuri de insecte, medicamente.

Varietatea alergenilor este nelimitată. Fiecare sursa este o mixtură de alergeni cu material non alergic, iar alergenii constituenţi sunt mozaicuri de determinanţi alergenici (epitopi).

Biologia moleculară a favorizat clonarea, producerea şi caracterizarea a sute de alergeni recombinanţi. Au fost clonaţi cei mai importanţi alergeni majori din acarieni, produse animale, polenuri, insecte, alimente.

OMS şi Uniunea Internaţională a Societăţilor de Imunologie a recunoscut 563 de proteine alergenice provenind din (distribuţie pro-centuală): Plantae Magnoliosida 33%, Plantae Liliopsida 11%, Plantae Coniferopsida 2%, fungi 16%, Animalia Nemata 2%, Animalia Chordata 9%, Animalia Arthropoda 27% (4).

În Franţa, în anul 2000, frecvenţa alergiilor a fost de 20% în toată populaţia, cu următoarea distribuţie etiologică: polenuri 60%, acarieni 17,5%, alergeni de natură animală 12,5%, insecte 4%, alimente 3,5%, medicamente 2,5% (5).

Sursele de alergeni pot fi clasificate după calea de pătrundere şi acces la sistemul imun (6):

Scanned with OKEN Scanner

- pneumoalergeni (polen, fungi atmosferici, praf de casă, de origine animală sau păsări etc.)
- alergeni alimentari (albuşul de ou, lapte de vacă, căpşuni, fragi etc.)
- alergeni de insecte (veninuri)
- alergeni medicamentoşi
- alergeni chimici (profesionali sau nu)

De menționat că această clasificare corespunde numai parțial deoarece pneumalergenii pot produce alergii cutanate sau digestive, alergenii alimentari pot cauza alergii respiratorii etc.

Orientări privind implicația alergenilor în diverse boli alergice la copil:

- astm bronşic şi/sau rinită alergică: polenuri (iarbă, pomi, buruieni), alergeni alimentari, acarieni, fungi, produşi ai animalelor şi insectelor.
- anafilaxia: alimente, medicamente, venin de insecte.
- dermatita atopică: acarieni, alergeni alimentari.

Alergeni inhalați

Frecvența şi severitatea alergiilor provocate de aero-alergeni este nuanțată de tipul alergenilor (sezonieri sau pereni) şi de nivelul de expunere pe care îl realizează.

Aero-alergeni pentru care s-a dobândit sensibilizare specifică:

- alergeni din afara locuinței: polenuri, mucegaiuri sezoniere.
- alergeni de interior (în locuință): praful de casă (acarieni), alergeni de origine animală, gândaci de bucătărie, mucegaiuri, molii.

Polenurile

Modalitatea de vehiculare a granulelor de polen este diferită la plantele anemofile (polenizare prin vânt) si plantele entomofile (polenizate mai ales de insecte, dar şi de omizi, şoareci şi chiar şerpi).

Plantele anemofile sunt sursa majoră de polen cu granule de dimensiuni mici, care favorizează aeropurtarea şi majorează riscul de sensibilizare la distanță de sursă. Aceste plante nu au flori colorate atractiv.

Plantele entomofile emit polen cu granule mari, grele şi aderente, care nu pot fi vehiculate decât prin vectori (de regulă insecte). Din această categorie fac parte plantele cu flori viu colorate. Dețin o importanță relativ redusă în condiționarea tabloului de polinoză, cu excepția expunerii profesionale şi a contactului direct prelungit.

Polenurile sunt eliberate dimineața devreme. În orele de după amiaza concentrația lor atinge niveluri maxime, apoi scade progresiv spre seară, când depunerea lor este totala. În funcție de anotimp, perioada de maximă concentrație a unui polen este condiționată de perioada de înflorire, care coincide cu perioada de manifestare a polinozei (rinita, conjunctivita, astm, leziuni de contact).

Scanned with OKEN Scanner

În linii mari, „calendarul polenurilor" are mici derivații, perioadele de înflorire fiind următoarele (6):

- sfârşitul iernii (februarie) şi primăvara timpurie (martie, aprilie) pentru arbori şi copaci (în zona noastră geografică: mesteacăn, plop, alun, arin, ulm, salcie); durata polenizării este scurtă, limitată la câteva zile până la două săptămâni, dar cantitatea de polen eliminată este mare, iar alergenii aeropurtați afectează indivizii sensibilizați din zonele limitrofe.

Simptomatologia determinată este predominant rinoconjunctivală, întrucât particulele de polen au dimensiuni mari. Între diferitele specii de arbori, arbuşti sau de pomi timpurii s-au observat fenomene de reactivitate încrucişată, fiind descrise numeroase asemănări antigenice.

Numărul indivizilor sensibilizați de polenul arborilor timpurii nu pare a fi semnificativ.

- sfârşitul primăverii din luna mai până la mijlocul verii (jumătatea lunii iulie), pentru gramineele de cultură şi sălbatice (păpădie, rapiță, ovăz, grâu, secară); în zonele tropicale şi subtropicale polenizarea se extinde desfăşurându-se în perioada martie-noiembrie (2 sezoane). Granulele de polen au dimensiuni variabile, sunt eliberate dimineața, concentrația lor creşte peste zi şi apoi scade începând cu orele după amiezii. Gramineele produc o cotă importantă de reacții încrucişate între diferitele tipuri de polenuri, precum şi între polenuri şi anumiți alergeni alimentari.

- vara târzie şi toamna pentru ierburi, buruieni. Ierburile buruieni sunt plante anemofile care cresc în sălbăticie. Nu au importanță în agricultură şi nici decorativă. Constituie o sursă majoră de alergeni, fiind factori importanți în sensibilizare. Polenul este intens alergogen. Majoritatea speciilor de ierburi polenizează în aceeaşi perioadă cu gramineele. Unele au sensibilizare încrucişată cu gramineele.

Polenurile sunt regăsite la distanțe mari de sursă (km) şi ating straturi înalte în atmosferă (sute de metri). În zonele urbane, unde clădirile înalte limitează circulația curenților de aer, depunerea polenurilor este mult mai mare față de zonele rurale şi nelocuite, unde viteza vântului este nestăvilită, iar dispersia granulelor este facilă.

Dimensiunea particulelor de polen influențează calea de contact cu organismul gazdă. Granulele cu dimensiuni mari rămân în căile aeriene superioare şi la nivelul conjunctivei bulbare. Granulele de polen cu dimensiuni reduse şi cele dizolvate în picăturile de rouă şi ploaie (eliberate ca mici particule de praf după uscare) pătrund în arborele bronşic şi induc sensibilizare.

Nu a fost stabilit încă nivelul „prag" al numărului de particule de polen pentru sensibilizare, dar a fost descris şi a fost documentat fenomenul

Scanned with OKEN Scanner

„priming" (numărul de particule declanşatoare a tabloului de polinoză este mai mare la începutul sezonului decât la sfârşitul acestuia).

Alergii încrucişate între polenuri şi alergeni alimentari (7):

• Mesteacăn – fructe (măr, pară, caisă, piersică, prun, căpşuni, kiwi), seminţe (nuci, migdale, alune), legume (cartofi, morcovi, tomate).

• Graminee – leguminoase (soia, mazăre), arahide.

• Artemisia vulgaris (categoria ierburi/buruieni) – legume (ţelină, morcov, pătrunjel, arpagic, boia de ardei), pepene galben, banana, floarea soarelui, muşeţel.

• Ambrozia – pepene galben, pepene verde, castravete, banana.

Microfungii

Fungii sunt surse importante de molecule alergenice: enzime, toxine, componente ale peretelui celular şi proteine conservate filogenetic implicate în alergii încrucişate. Din 100.000 specii de fungi numai câteva sute sunt patogeni prin: infectare directă a omului, inducerea unor răspunsuri imune aberante şi efecte toxice ale metaboliţilor lor.

Estimarea corectă a prevalenţei alergiei la fungi nu s-a obţinut încă datorită diferenţelor în tehnica preparării extractelor fungice folosite în testări. Mari A. (2003) aplicând testare cutanată la subiecţi cu boli respiratorii cu extracte de Alternaria, Aspergillus, Candida, Cladosporium, Penicillium, Sacharomyces şi Trichophyton, a raportat o frecvenţă de 19% a sensibilizării fungice (8).

Spectrul de reacţii de sensibilizare la fungi cuprinde toate tipurile definite de Gell şi Coombs cu menţiunea că, în special la fungi, se asociază frecvent şi alte mecanisme patogenetice care se împletesc cu buclele patogenetice ale reacţiilor de hipersensibilizare.

Un mare număr de fungi aparţinând genurilor Ascomycota, Basidiomycota, Zygomycota, induc reacţie alergică de tip I provocând astm bronşic alergic, rinită alergică şi dermatită alergică. O proporţie importantă dintre indivizii sensibilizaţi la mucegai prezintă AB formă severă. Sporii de mucegai au dimensiuni mai mici decât polenurile (sub 5 microni), pătrund adânc în căile respiratorii, germinează şi declanşează reacţii inflamatorii mai puternice decât alţi aeroalergeni.

Matheson M.C. şi colab. (2016) au identificat, la adulţi, un endotip de AB prin sensibilizare la mucegaiuri cu nivel scăzut de citokine Th2. Inflamaţia se datorează receptorilor toll-like şi receptorilor lectinei tip C, situaţi pe celulele epiteliale din căile respiratorii, care recunosc alergenii din mucegaiuri (9).

Microfungii (mucegaiurile, ciupercile, drojdiile) trăiesc saprofit pe materialele organice moarte, paraziteză plantele şi ocazional devin agresive

Scanned with OKEN Scanner

pentru om. Se dezvoltă în condiții de umiditate ridicată datorită conținutului crescut în polizaharide (80-90%), temperatură ambiantă peste 10^0 (unii sub 10^0), sporulează în perioadele însorite şi cu vânt, sporii (dimensiuni 3-200 microni) fiind aeropurtați la distanțe mari (kilometri) de sursă. În zona temperată sporulația este mai intensă la sfârşitul verii.

Calendarul fungilor (6):

- Aspergillus spp. – în atmosferă, în case (peren).
- Alernaria spp. – în atmosferă (iulie-septembrie).
- Botrytis – în atmosferă, în case (aprilie-septembrie).
- Cladosporium – în atmosferă, în case (aprilie-august).
- Fusarium – în atmosferă, în case (aprilie-august).
- Geotrichum – în atmosferă.
- Helmintosporium – în atmosferă, în case (aprilie-septembrie).
- Mucor – în case (decembrie, ianuarie, februarie).
- Penicillium spp. – în atmosferă, în case (aprilie-octombrie).
- Rhytopus – în atmosferă, în case.
- Basidiospori – în atmosferă.

Expunerea la mucegaiuri se face fie în exterior, în contact cu imensa cantitate de spori aeropurtați, fie în interior, unde concentrația sporilor este mai mică decât în aer liber. Sursele de spori fungici în exterior sunt reprezentate de vegetația moartă, iarbă, fân, paie. Locuințele umede şi neaerisite, neventilate suficient, cu aparate de climatizare umedă sau aer condiționat, casele de vacanță închise pe durată prelungită, băile insuficient ventilate, pereții cu tapet etc. sunt surse importante de spori fungici. Speciile Aspergillus şi Penicillium acompaniază acarienii domestici care necesită un mediu similar.

Alergia la fungii de exterior (aeropurtați) se caracterizează prin: profil sezonier, răspândire ubicuitară, se pot obține extracte specifice de bună calitate necesare explorării.

Alergia la fungii de interior: nu are fluctuații sezoniere, fiecare habitat îşi are propriile specii de fungi, unii spori poartă microtoxine, unele specii eliberează secundar în aer metaboliți volatili, calitatea extractelor disponibile este incompletă.

Penicillium şi Aspergillus sunt atât microfungi de exterior cât şi de interior, de stocaj. Necesită un grad relativ mic de umiditate.

Principalii fungi implicați în alergii sunt:

- Ascomycote cu speciile Alternaria alternata, Aspergillus fumigatus, Cladosporium herbarium, Penicillium chrysogenum, Penicillium notatum, Penicillium citrinum, Candida albicans, Trichophyton tonsurans şi rubrum.
- Basidiomycote cu speciile Massezia furfur, Coprinus comatus, Psilocybe cubensis, Rhodotorula mucilaginosa.

Scanned with OKEN Scanner

Alternaria alternata este un saprofit pe frunze, plante şi alte materiale putrescibile. Este poate cel mai frecvent fung identificat în mostrele de aer, adesea depăşind numărul granulelor de polen. Reprezentarea numerică a sporilor de Alternaria este crescută în zilele calde, uscate sau cu vânt. Alternaria (alergenul major Alt 1, glicoproteină cu GM 30 kDa) este o cauză importantă de sensibilizare şi declanşare a simptomatologiei mai ales în lunile iulie-septembrie (10).

Cladosporium herbarum conţine 28 alergeni care leagă IgE specifici; Cla h 8, alergen major are funcţie biologică de manitoldehidrogenază, GM 28 kDa şi reactivitate încrucişată cu Alt a 8. Este saprofit pe vegetale putrescibile în număr mai mare ca alternaria (50% din flora fungică atmosferică). Sporii sunt eliberaţi în zilele calde, uscate, cu vânt. Concentraţiile din interior reprezintă circa un sfert din cele din exterior; poate parazita plante şi fructe în timpul conservării.

Aspergillus este un fung de interior frecvent întâlnit (toamna şi iarna), creşte pe paie, furaje, vegetale în descompunere, resturi organice, făină; concentraţii mari au fost găsite în silozuri şi brutării. Tolerează temperaturi crescute mai ales în medii foarte umede. Colonizează tractul respirator şi produce fenomene de hipersensibilizare ...primate clinic prin astm, sinuzită alergică, aspergiloză bronhopulmonară. Reprezentativi sunt sporii de Aspergillus fumigatus (40% din flora aspergilară totală), Aspergillus flavus şi Aspergillus niger. A.fumigatus, considerat cel mai important mucegai alergenic, este capabil să producă 81 de proteine diferite care leagă IgE.

Principalii alergeni majori sunt (11):

- Asp f 1 – ribotoxină cu GM 8 kDa
- Asp f 3 – proteină peroxisomală cu GM 19 kDa şi reactivitate încrucişată cu Candida boidini
- Asp f 11 – cyclophylină cu GM 24 kDa şi reactivitate încrucişată cu Asp f 27, Mala s 6, Cyclophyline din Candida albicans, Sacharomyces cerevisiae
- Asp f 29 – thioredoxină cu GM 13 kDa şi reactivitate încrucişată cu Asp f 28, mala s 13 şi thioredoxină din Homo sapiens
- Asp f 34 – proteină a peretelui celular cu GM 20 kDA; nu se cunoaşte reactivitatea încrucişată

Penicillium în exterior se dezvoltă pe sol, în interior realizează concentraţii asemănătoare sau mai mari decât aspergillus. Substratul natural este constituit din alimente vechi, brânzeturi şi alte resturi organice; se foloseşte la fabricarea unor brânzeturi. Produce astm, rinită aleegică. Sensibilizarea la penicillium nu se corelează cu sensibilizarea la penicilină (medicament), dar este implicată în reacţiile sistemice produse de brânze-

Scanned with OKEN Scanner

turile contaminate. Alergenul major din Penicillium oxalicum, Pen o 18 are funcție de protează serinică, GM 34 kDa și reacționează încrucișat cu Cla h 18, Asp f 18.

Grupul heterogen „yeast" cuprinde mucegaiuri formate dintr-o singură celulă, saprofit sau patogen. De exemplu genul Candida (albicans, tropicalis, krusei etc.) saprofit la om în tubul digestiv, piele, vagin, în anumite condiții se poate dezvolta în colonii provocând candidoze (frecvent orală); septicemia cu „yeast" poate însoți septicemiile bacteriene.

Levuridele sunt reacții alergice ale pielii (eczema, urticarie), mucoaselor sau în organele interne, secundare unei infecții candidozice anterioare.

Malassezia sympodialis, „yeast" lipofilic care colonizează pielea, induce reacție alergică de tip I în DA și perpetuează boala. Alergenii majori (Mals s 6 – ciclophilină cu MG 17 kDa și Mala s 11 – superoxid-dismutază dependentă de mangan cu GM 23 kDa) prezintă 50% secvențe omologe cu enzime umane și induc reacții imune umorale și/sau mediate T la un anumit fenotip al dermatitei atopice (12).

Numeroase mucegaiuri pot trece din exterior în interiorul locuinței. Prevenirea alergiei este dificilă, mai ales pentru expunerile în aer liber. În locuință cele mai eficace măsuri constau în: diminuarea umidității, decontaminări, evitarea depozitării de resturi organice și de alte substraturi favorabile dezvoltării mucegaiurilor (13).

Populația atopică răspunde prin secreție de anticorpi specifici tip IgE la cantități mici de spori de mucegai. Repetarea expunerii modulează evoluția astmului atopic, mai ales la copil. Prin expunerea masivă la spori de microfungi, atopicii reacționează atât prin anticorpi specifici tip IgE , cât și prin IgG specifici (aspergiloza bronhopulmonară). Spre deosebire de atopici, non-atopicii ce inhalează cantități mari de mucegai în praf organic, dezvoltă alveolite extrinseci (răspuns singular în anticorpi IgG specifici).

Între diferitele genuri de mucegaiuri, există o extrem de mică reactivitate încrucișată, dar ea se majorează între specii ce aparțin aceluiași gen (ex. alergicii la penicilină nu sunt alergici la penicillium, dar pot dezvolta reacții încrucișate severe la ingestia de brânzeturi intens contaminate de mucegai-Roquefort, brânza albastră).

Diagnosticul alergologic este laborios și mai puțin exact, datorită următoarelor condiții: fiecare mucegai poate sensibiliza prin fragmente de micelii, spori sau enzime diferite, a căror prezență este dependentă de condițiile de creștere; testele cutanate nu sunt totdeauna fidele (unul dintre motive ar fi purificarea dificilă); testele cutanate, RAST și testele de provocare cu alergeni de microfungi pot avea rezultate diferite (6).

Scanned with OKEN Scanner

Praful de casă şi acarienii

Praful de casă este o mixtură complexă de material biologic şi constituente inerte, care conţine: acarieni, scuame umane şi animale, fibre din covoare şi textile, resturi de insecte, microfungi, polenuri, micelii din exterior, particule de nisip şi pulberi inerte.

Deşi orice proteină din praful de casă poate fi antigenică şi imunogenă, sursa cea mai importantă de alergeni este reprezentată de acarienii domestici („mites"). Modernizarea habitatului şi a modului de viaţă favorizează proliferarea acarienilor: reducerea ventilaţiei locuinţelor (tâmplărie modernă), mochete, tapiţerii de stofă, jucării de pluş, creşterea surselor de umiditate, infestaţiile cu Aspergillus şi Penicillium.

Acarienii (Fig.1) fac parte din clasa artropode, subtipul arahnide, familia piroglifide din care 4 specii sunt cele mai implicate în alergii: dermatophagoides pteronyssinus (Der p) (predomină în Europa), dermatophagoides farinae (Der f), dermatophagoides microceres şi euroglyphus maynei (14).

Fig. 1. Acarian

Bolile alergice cauzate de insecte şi acarieni pot fi produse nu numai pe cale inhalatoare, ci şi prin înţepături, muşcături sau contact direct cu materialul alergenic asociat cu aceste organisme.

Alergenii din corpul acarienilor, relevanţi, pot deriva dintr-o varietate de surse ce include: saliva, hemoglobina, proteinele intestinale conţinute în particulele fecale şi părţi din inveliş.

Acarienii Der p şi Der f conţin aproximativ 50 de antigeni dintre care 10 sunt alergeni. Au fost identificate patru grupuri de alergeni (13):

- grup I se găseşte majoritar în dejectele acarienilor; sunt proteine termolabile cu GM 25 kDa, sunt proteaze cisteinice.
- grup II, în special de origine somatică (cantităţi foarte mici în dejecte), sunt proteine termorezistente cu GM 15 kDa, au acţiune proteazică (lizozim).

Scanned with OKEN Scanner

- grupurile III şi IV sunt proteaze: grup III-serinice şi grup IV-amilază.

Acarienii au o dezvoltare optimă în zonele geografice calde şi foarte umede (tropice) şi este limitată în zonele foarte uscate şi reci sau la mare altitudine. Întrucât respiraţia lor se face transcutanat, sunt extrem de vulnerabili la deshidratare. Dezvoltarea maximă a acarienilor domestici reclamă o temperatură peste 20°C (optimă 25°C pentru Der p) şi umiditate relativă între 75-80%. Acarienii mor la o umiditate relativă sub 55%. Aceste nivele sunt favorabile şi microfungilor. Microfungii Aspergillus şi Penicillium sunt indispensabili pentru viabilitatea acarienilor, întrucât asigură predigestia enzimatică a scuamelor şi favorizează un suport vitaminic pentru acarieni

Temperaturile letale pentru acarieni sunt -17°C şi +45°C.

Acarienii se hrănesc mai ales cu scuame de epiderme umane, de aceea habitatul lor obişnuit este patul (saltele, perne) şi perimetrul acestuia (covoare şi mochete, îmbrăcămintea de mobilă, draperii textile diverse, îmbrăcăminte, microobiecte pluşate sau de stofă). Acarienii au fost găsiţi şi în afara casei, pe haine, în şcoli, săli de cinema şi alte locuri publice, mijloacele de transport în comun, în concentraţii asemănătoare pragului de sensibilizare (2 ng Der p/g praf).

Acarienii exploatează condiţiile de viaţă oferite de oameni (0,5 g de scuame de epidermă pot asigura hrana pentru câteva mii de acarieni timp de o lună şi aproximativ 0,5l de apă eliminată în 8 ore de fiecare om în pat asigură o umiditate optimă). În egală măsură acarienii se hrănesc cu resturi alimentare.

Înmulţirea spontană a acarienilor are fluctuaţii cu zona geografică, altitudinea, tipul de casă (umiditatea crescută, temperatura peste 20°C şi lipsa de ventilaţie), sezon, (număr redus iarna, număr crescut în sezonul cald, ploios), iradierea cu ultraviolete (care inhibă creşterea).

Există diferenţe între condiţiile ecologice şi caracteristicile morfologice ale acarienilor.

Principalele caracteristici ale speciilor Dermatophagoides implicate în alergiile mediate Ig E sunt:

- Ciclu de viaţă: Der p ~20 zile la 25^0;Der f ~30 zile la 25^0
- Durata de viaţă: Der p 60-120 zile; Der f 100-120 zile
- Temperatura mediului: Der p 15-30^0; Der f 15-37^0
- Umiditatea mediului: Der p 70-80%; Der f 30-60%
- Reproducere: Der p ~100 ouă/femelă; Der f ~100 ouă/femelă
- Hrană: Der p scuame de la om şi animale, resturi alimentare; Der f detritusuri variate
- Habitat: Der p saltele, plăpumi, perne, carpete, mochete, tapiserie,

Scanned with OKEN Scanner

jucării de pluş, cuşti de pisici, câini, păsări etc.; Der f făină, biscuiți, saltele, perne, tapiserie etc.

- Reactivitate încrucişată parțială între Der p şi Der f
- Nomenclatură: Der p şi Der f

Acarienii viabili şi neviabili sunt veritabile complexe de alergeni. Principala sursă de alergeni majori şi minori este asigurată din fecalele acarienilor. Dimensiunea particulelor de fecale este mare, ceea ce face ca aeropurtarea lor să fie în mod esențial dependentă de agitația domestică. Expunerea majoră se face noaptea, prin contact apropiat cu sursa, prin inhalare şi percutanat.

În ferme şi silozuri se găsesc acarieni de depozit; alergenii din Acarus firo provoacă rinoconjunctivite şi astm la lucrători şi în familiile lor, fiind transportați pe îmbrăcăminte.

Astfel, acarienii constituie un factor de risc pentru bolile alergice respiratorii atât în faza de sensibilizare cât şi în faza de declanşare a simptomelor. Se estimează că alergia la acarieni afectează milioane de oameni, până la 30% din populație fiind sensibilizată. în anumite zone geografice sensibilizarea astmaticilor atinge 70-85% din cazuri. Evoluția bolilor alergice produse de acarieni (rinite, astm, dermatită atopică) este perenă, cu vârfuri de incidență primăvara şi mai ales toamna (în septembrie-octombrie)(13).

Prevalența bolilor alergice produse de acarieni se corelează cu gradul de umiditate, nivelul de altitudine (mult mai mare la nivelul mării). Expunerea nou-născutului atopic la antigene de acarieni (concentrații peste 10 mg/gr praf), pe cale respiratorie şi cutanată creşte de 5 ori riscul de apariție al astmului înainte de vârsta de 11 ani.

Intensitatea simptomelor deja declanşate şi necesarul de medicație pentru controlul AB sunt proporționale cu nivelul concentrației şi durata expunerii la acarieni.

Gândacii de bucătărie

Gândacii de bucătărie colonizează în mod obişnuit aglomerațiile urbane, în comunitățile cu nivel socio-economic redus; sunt prezenți şi în case ale familiilor cu nivel socio-economic bun. Se concentrează maxim în bucătării, în cămări şi în alte spații de stocare a alimentelor. Rezistă la insecticide ceea ce face profilaxia dificilă. Reprezintă o sursă importantă de aeroalergeni în praful de casă (1/3 din potența alergogenă a prafului) sau acționează ca alergeni separați. Sunt infestate bucătăriile, aparatele pentru încălzit apa, centralele de încălzire, aparate de radio, televizoare, refrigeratoare deschise.

Principalele specii cu rol în sensibilizare sunt: Periplaneta americana, Blatella germanica, Blatta orientalis şi Supella suspellectillium. Particulele

Scanned with OKEN Scanner

sensibilizante provin din corpul insectelor, fecale şi salivă. Pentru Blatella germanica au fost identificaţi 5 alergeni. Alergenii majori proveniţi de la speciile Periplanetta americana şi Blatella germanica prezintă omologii de structură şi induc alergie încrucişată şi cu Blatta orientalis şi Supella suspelectillium (cross-reactivitatea este parţială) (15).

Rolul lor patogenetic a fost demonstrat de proporţia importantă de pacienţi care prezintă rinită şi/sau astm şi teste cutanate pozitive la extracte de gândaci de bucătărie.

Animale şi păsări

Praful de casă poate conţine componente alergenice (antigeni foarte puternici) provenite de la animale domestice, rozătoare şi păsări (scuame epiteliale, păr, pene). Bolnavii pot avea alergii concomitente şi la celelalte componente alergenice ale prafului de casă, frecvent la acarieni.

Surse frecvente de alergeni de origine animală:

- epitelii şi resturi moarte din celulele cutanate (descuamări)
- saliva (câine, pisică, cal etc.)
- urina (câine, pisică, animale mici etc.)
- serul sanghin
- excremente (papagal, porumbei, alte păsări)

Inhalarea descuamaţiilor epiteliale de la orice specie de animale, care este un proces continuu şi care constituie cel mai important rezervor antigenic animalier, produce sensibilizare la persoanele predispuse. În măsură mai mică şi alte emanaţii provenite de la animale ca saliva, urina sau perii au o implicaţie similară. Blănurile (îmbrăcăminte) sunt mai puţin alergenice dacă sunt bine prelucrate deoarece particulele epidermice solubile sunt îndepărtate.

Speciile responsabile sunt pisica, câinele, calul, vaca, oaia, capra, iepurele şi rozătoarele (hamsteri, şoareci, şobolani, cobai etc.). Contactul poate fi amplificat profesional (aproximativ la 1 an de contact profesional se poate manifesta astmul bronşic). A fost dovedită alergia încrucişată la oaie-capră-maimuţă.

Pisica reprezintă sursa cea mai importantă de sensibilizare dintre animalele domestice şi peridomestice, capacitatea sensibilizantă fiind diferită între rase. Alergenii emişi sunt diverşi, proveniţi din scuame epidermice, urină şi salivă şi reacţionează încrucişat. Alergenul major Fel dI este o glicoproteină cu GM 35 kDa, dimensiuni mai mici de 2,5 microni, prezent în salivă (25-35 ng/ml de salivă), piele, glande sudoripare şi sebacee. Un alt alergen, serumalbumină, prezintă reacţie încrucişată cu alergenul de la câine. Dimensiunile mici ale alergenilor de pisică îi menţin permanent în suspensie în aer. După înlăturarea animalului din locuinţă alergenii persistă mai multe

Scanned with OKEN Scanner

luni, rezervorul principal fiind mochetele.

Alergenii de pisică, prin caracteristicele lor, au un grad înalt de agresivitate, pătrund rapid pe cale inhalatoare şi sunt responsabili de acutizarea fenomenelor de rinoconjunctivită şi astm la persoanele sensibilizate, declanşate la mai puţin de 15 minute de la contact. Se consideră că 40% dintre copiii astmatici sunt sensibilizaţi la alergenii de pisică (16).

Umidificarea repetată a blănii pisicii scade producerea alergenului major Fel dI, reducându-i astfel concentraţia din aer.

Calea de sensibilizare este reprezentată de calea inhalatoare. Dimensiunile mici ale particulelor şi aeropurtarea facilitează acest proces. Particulele sub 5 mm pătrund rapid în căile respiratorii (până la nivel pulmonar) şi declanşează simptomele acute.

Câinii reprezintă o sursă de alergeni cu potenţial mai redus comparativ cu pisicile (trăiesc mai puţin în casă în comparaţie cu pisicile). Potenţialul alergizant diferă între rase. Alergenii emişi izolaţi, cu grad mare de asemănare cu proteinele salivare implicate în percepţia gustului, sunt particule mici. Pot rămâne aeropurtate pentru o lungă perioadă de timp şi motivează probabil răspunsul imediat manifestat prin simptome acute la pacienţii sensibili, după o scurtă perioadă de expunere în casele cu câini. Alergenii principali au fost identificaţi în salivă, descuamaţii epidermice, urină şi ser.

A fost purificat alergenul major Can fI, polipeptid cu GM 22-25 kDa care poate atinge o concentraţie de 10 ng./gramul de praf (17).

Ca şi pentru pisici, sensibilizarea se poate realiza pasiv în locuri şi spaţii publice sau chiar în propria casă, prin contaminare de la stăpânii de câini care au acces acolo.

Rozătoarele sunt folosite în cercetarea medicală şi farmaceutică, iar uneori sunt crescuţi ca animale de apartament.

Urina masculilor reprezintă sursa cea mai importantă de alergeni, pielea şi blana sunt rezervoare de importanţă secundară. Particulele alergizante au dimensiuni 5-10,8 microni, formă aerodinamică şi sunt aeropurtate. Sensibilizarea se produce treptat, iar majoritatea cazurilor apar în urma expunerii profesionale. Au fost identificaţi alergeni majori proveniţi de la şobolani, Rat nIA (pre-albumină) şi Rat nIB (alfa-2-globulină) şi de la şoarece Mus mI (pre-albumină) şi Mus mII (alfa-2-globulină) (Siragagnian R. et al. 1979 citat de 13).

Păsările şi penele produc atât sensibilizări cu răspuns de tip IgE cât şi de tip IgG, în funcţie de condiţiile de expunere (aerosoli în spaţii neventilate, contact apropiat) şi predispoziţia gazdei.

Se descriu rinite şi astm (sensibilizare IgE) şi mai frecvent alveolite

Scanned with OKEN Scanner

extrinseci la crescătorii de păsări (în special porumbei, papagali, canari, ale căror excremente sunt antigenice şi induc anticorpi IgE şi IgG). S-a demonstrat că sensibilizările cu anticorpi IgE nu se datorează alergenicităţii penelor, ci contaminării lor cu acarieni sau mucegaiuri.

Frecvenţa şi severitatea alergiilor provocate de aeroalergeni este nuanţată de tipul alergenilor(sezonieri sau pereni şi de nivelul de expunere pe care îl realizează (Fig. 2).

CALENDAR DE ALERGENE

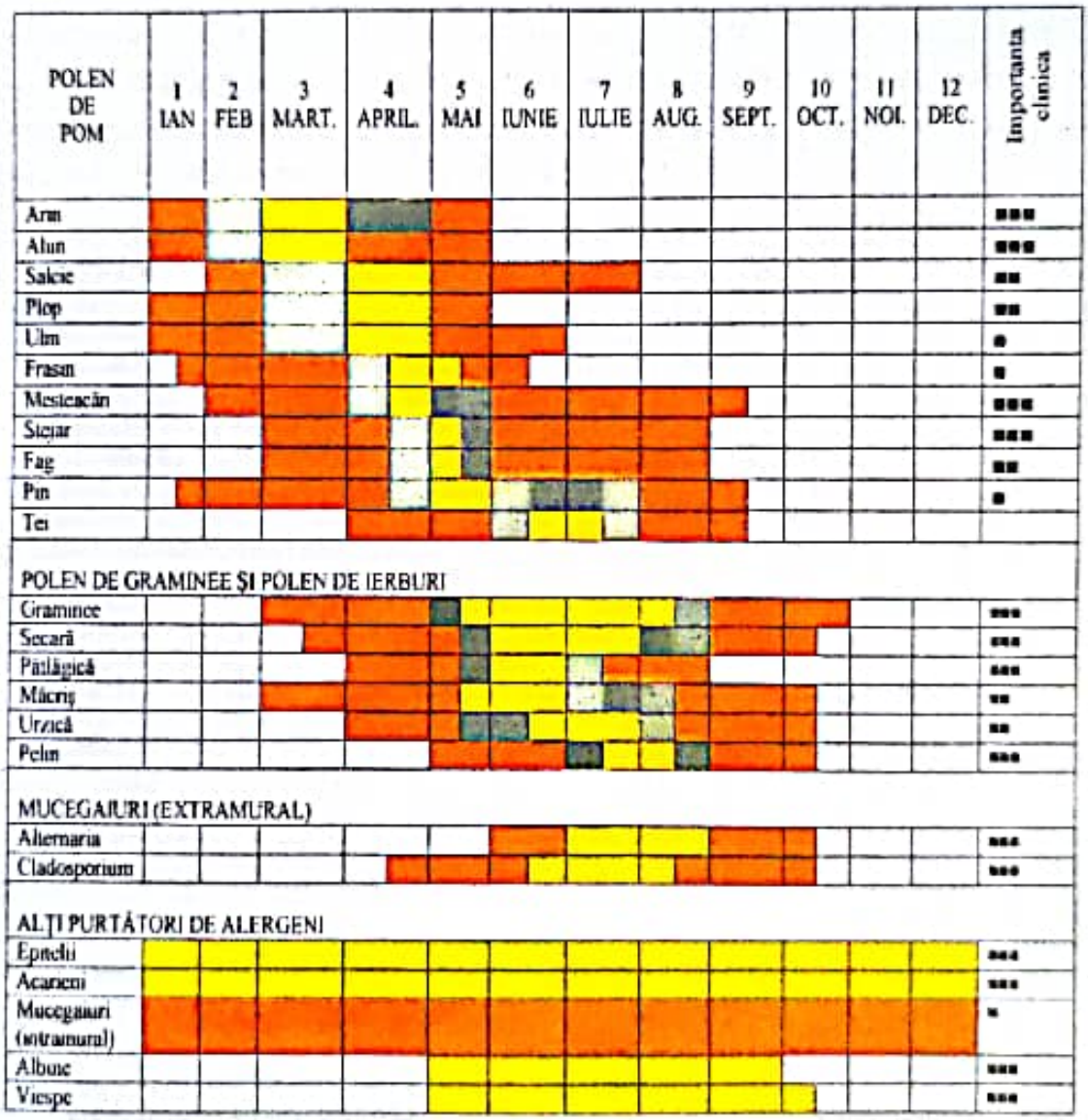


Fig. 2. Legendă:

Galben: expunere ridicată sau puternică

Verde: expunere slabă sau minimă

Portocaliu: apariţie posibilă

Scanned with OKEN Scanner

Alergeni alimentari (AgA)

AgA sunt glicoproteine solubile în apă cu greutate moleculară (GM) 10-60 kDa, stabile în mediul acid, rezistente la atacul proteazelor intestinale, capabile să depăşească bariera intestinală vulnerabilă şi cu potenţial de excludere scăzut. Se consideră că orice aliment poate declanşa o reacţie alergică.

Componenta alergenică a alimentului este constituită din totalitatea moleculelor proteice cu alergenicitate (epitopi) care leagă IgE specifice. Un epitop poate fi comun pentru mai multe structuri proteice cu origini diferite; astfel anticorpii specifici IgE leagă încrucişat aceşti epitopi comuni, aspect denumit alerginicitate încrucişată (18).

Imunogenitatea AgA depinde de numărul de epitopi (părţi din molecula proteică ce leagă specific anticorpii), care pot fi liniari (lanţuri de aminoacizi), „secvenţiali", rezistenţi la căldură sau „conformaţionali" (tridimensionali, cuaternari), labili la căldură. Căldura sau alte procedee de preparare pentru consum pot avea efect de reducere a alergenicităţii prin denaturarea proteinelor (exemplu cereale şi ou) sau amplificarea alergenicităţii (vezi şi capitolul Alergia alimentară).

Enzimele digestive clivează şi digeră proteinele modificând astfel structura epitopului, ceea ce scade legarea la IgE specifice, situaţie definită ca hipoalergenicitate. Pasteurizarea, sterilizarea sau congelarea nu influenţează potenţialul alergenic al proteinelor (19).

Frecvenţa implicaţiilor *AgA majori, clasa I* (implicaţi în 90% din alergiile copilului), este diferită în funcţie de vârstă. La sugar (în ordinea frecvenţei) se înscriu: laptele de vacă, oul, grâul; după vârsta de 1 an frecvenţa alergiei pentru lapte şi ou se reduce treptat, adăugându-se (în pantă ascendentă) către vârsta 7-19 ani alergia la alune, peşte, crustacee, nuci şi alte fructe.

AgA încadraţi în clasa II provin din legume şi fructe, unii fiind parţial omologi cu alergeni din polenurile plantelor.

Surse de alergeni alimentari de origine vegetală (20):

- Cereale: grâu, orz, secară, ovăz, porumb, orez, sorg, mei, malţ.
- Legume: soia, arahide, mazăre, lupin, fasole, ţelină, morcov, pătrunjel, chimen, mărar, roşie, cartof, ardei, vânătă, cafea.
- Fructe: măr, alună, piersică, căpşună, banană, kiwi, pepene galben, castană, avocado.

Analize moleculare aprofundate au conturat familii la care aparţin numeroşii alergeni identificaţi, funcţia şi originea acestor familii (21,22):

Familii de alergeni alimentari de origine animală:

- tropomiozina (GM 36-38 kDa) cu rol în reglarea contracţiei musculare cuprinde 30 de alergeni identificaţi în crustacee şi moluşte.

Scanned with OKEN Scanner

- parvalbumine (GM 12 kDa) cu rol în relaxarea musculară prin legarea calciului, cuprind 23 de alergeni identificați în peşte şi amfibii.

- cazeina (GM 20-30 kDa) cu rol în legarea ionilor de calciu, cuprinde 10 alergeni din lapte de vacă, oaie şi capră.

- ATP-guanidofosfotransferaze (GM 40 kDa) catalizează transferul fosfatului; a fost identificată în insecte şi crustacee.

- transferine (GM 67-69 kDa) cu rol fiziologic în transportul fierului, cuprinde 6 alergeni identificați în ouăle păsărilor şi laptele mamiferelor.

Familii de alergeni alimentari de origine vegetală:

- super-familia prolamine incluzând şi proteine nespecifice de transfer lipidic (GM 7-9 kDa) cuprinde 28 de alergeni implicați în apărarea plantei şi transferul lipidic; se găsesc în toate tipurile de plante alimentare.

- super-familia prolamine-albumine 2S (GM 15-17 kDa) cuprinde 25 de alergeni stocați în nuci şi semințe.

- super-familia cupin-globuline 7S (GM 150-190 kDa) cuprinde 18 alergeni identificați în nuci, semințe, legume.

- super-familia cupin-globuline 11S (GM 60 kDa) cuprinde 19 alergeni identificați în alune şi nuci.

- profilin (GM 14 kDa) conține 25 alergeni, are rol în legarea actinei şi se găseşte în toate tipurile de plante.

- proteina Bet v 1 aparținând familiei PR10 (GM 17 kDa) cuprinde 18 alergeni; are rol în apărarea plantei, carrier al steroizilor vegetali şi se găseşte în toate tipurile de plante.

Ebisawa M. (2017) menționează că analize recente ale structurilor şi funcțiilor alergenilor au stabilit că alergenii alimentari de origine animală aparțin la trei familii de proteine, respectiv tropomiozina, parvalbuminele, cazeina. 60% din alergenii derivați din plante aparțin la patru familii: prolamina, cupin, omologi Bet v 1 şi profilina (23).

Haptene

Sunt substanțe chimice cu greutate moleculară mică, pătrund prin mucoase şi piele în urma expunerii la concentrații mari, se leagă de proteine (serumalbumine) devenind alergizante. Reacția de sensibilizare de tip IgE sau hipersensibilizare II, III, IV depinde de tipul haptenei, doza de alergen, calea de pătrundere, terenul individual. Exemplificări: nichel, crom, formaldehidă, etilendiamina, tiramină, mercaptobenzotiazoli, isocianați, răşini (mai ales răşini-Epoxi), cobalt etc. şi alergeni din plante, genul Rhus, Citrus, Miroxolon, Laurus, Cirnamomum, Pinus etc. (24).

Scanned with OKEN Scanner

• Nichelul conținut în bijuterii, rame de ochelari, nasturi, catarame, ustensile de bucătărie, dar şi în alimente (lapte), apa de băut contaminată (în unele țări), medicamente injectate (25).

Alergia se manifestă ca dermatită de contact sau ca reacție de sensibilizare la distanță (palme, plante); uneori induce o patologie severă constând în vasculită sau urticarie cronică.

• Alergeni chimici din plantele genului Rhus (150 specii) responsabili de cele mai multe dermite de contact. Sensibilizarea cutanată este provocată prin alergeni chimici diferiți de la o familie la alta; mai mult, există alergii încrucişate între plantele din aceeaşi familie. Exemplificări (24):

- metilen-α-lactone din Ambrozia, Dalia, Crisantenum, Cynara, Laurus nobilis, Tulipa etc.
- quinone din Primula, Dalbegia, Tectona grandis etc.
- acid usnic conținut în familia lichenilor
- aldehide sau alcooli conținute în familiile Popilonacee şi Araliacee
- hidrocarburi terpenice alergizante din cele 80 specii ale genului Pinus (oleorezinele utilizate în prepararea de solvenți şi coloranți)

Alergeni din latex

Latexul natural este un lichid lăptos care se obține prin incizia arborelui Havea Brasiliensis (arborele de cauciuc); conține 34% latex cis 1-4 polisiopren şi proteine solubile, steroni glucozidici, răşini, zaharuri, acizi aminați, enzime şi apă (55-65%).

Procedeul de extragere a latexului impune adiționarea unor substanțe care se pot integra în latex contribuind la reacțiile adverse. Potențialul alergizant este influențat de calitatea produselor conținând latex (procedura de fabricație), prezența atopiei, frecvența utilizării.

Latexul este folosit la fabricarea unei game largi de obiecte utile în multe domenii şi mai ales în domeniul medical (mănuşi, sonde, tuburi de dren, tuburi de perfuzie, materiale de protecție etc.).

În materialul conținând latex a fost identificat un panel de alergeni potenți incluşi în nomenclatura alergenilor de la Hev-b 1 la Hev-b 13 cu rol de proteine structurale, enzime şi factori de apărare a plantei față de microorganisme patogene, fungi, insecte. De asemenea intervin în procese reparatorii şi în coagularea latexului (26).

Căile de pătrundere a alergenilor din latex sunt: cutanată (favorizată de eczeme pre-existente sau uscăciune prin spălare prea frecventă), mucoasă sau intravenoasă. Copiii atopici sensibilizați răspund prin reacții alergice locale de tip I sau tip IV exprimate clinic prin urticarie de contact, eczemă, conjunctivită, rinită, astm, urticarie generalizată, edem al feței şi posibil

Scanned with OKEN Scanner

anafilaxie (27). La copii atopici frecvența acestei alergii (determinată prin testare cutanată) a fost de 6,8% (28).

Contactul cronic cu materiale conținând latex la copii cu anomalii urogenitale sau alte cauze de operații multiple, ridică frecvența alergiilor manifeste la mai mult de 25% (dintr-un total de 50-60% teste cutanate pozitive), riscul fiind agravat de atopie şi de pre-existența unor alergii, în special alimentare. Contactul direct cu latex provoacă şi leziuni inflamatorii prin toxicitate celulară urmate de fibroze cicatriceale (exemplu: uretrită urmată de stenoză uretrală).

Existența panalergenilor şi depistarea alergiilor încrucişate a conturat sindromul latex-vegetale provocat fie prin sensibilizare primară la alimente (banane, pepene galben, piersici) şi răspuns alergic ulterior la latex, fie prin manifestarea alergiei la alimente (avocado, banane, kiwi, papaya, cartofi, castane), la subiecți cunoscuți cu alergie față de latex (29).

Alergeni din veninul de insecte

Alergenii aduşi de înțepătură sau muşcătură de insecte pot induce reacții locale pronunțate sau sistemice (tip imediat sau hipersensibilizare întârziată). În general sensibilizări dobândite după prima înțepătură au fost evaluate cu o frecvență de 15-30% în populație, iar reacțiile sistemice declanşate de înțepături ulterioare la aproximativ 3% din cazuri. Reacțiile mediate IgE, tipice, sunt frecvente la copii.

Patologia cea mai frecventă, indusă de veninul introdus subcutanat prin ***înțepătură de insectele*** din ordinul Hymenoptera (apide, vespide şi formicidae), este mediată IgE, frecventă şi tipică la copii. Hymenoptere care provoacă alergii:

- familia Apidae, specia Apis mellifera, trăieşte în scorburi sau stuf, se hrăneşte cu nectar, este agresivă numai în apărare. Specia Bombus trăieşte sub pământ, se hrăneşte cu nectar şi polen şi nu este agresivă.

- familia Vespidae cuprinde subfamiliile Vespinae şi Polistinae. Subfamilia Vespinae cuprinde genurile Vespula, Dolichovespula şi Vespa care sunt cele mai implicate în producerea reacțiilor de sensibilizare. Viespile trăiesc în cuiburi ascunse sau în alte zone în aer liber (în funcție de specie), se hrănesc cu nectar şi/sau artropode (subfamilia Polistinae şi genul Dolicovespula). Devin agresive când sunt atacate sau în apărarea cuibului (vezi capitolul Alergia la insecte).

Veninul de albine şi viespi are componente comune (cu unele excepții) constând în:

- enzime (fosfolipaza A, hialuronidaza, fosfataza acidă, N-Gly-Pro-aryl-amidaza), polipeptide şi proteine cu rol antigenic (30).

- norepinefrina şi kinine.

Scanned with OKEN Scanner

În veninul hymenopterelor sunt constant prezente fosfolipaza A_2, hialuronidaza şi fosfataza acidă; alergenii din veninul de vespide reacţionează încrucişat între specii. Unii alergeni din veninul de hymenoptere sunt similari cu proteine antigenice din plante şi cu proteine secretorii bogate în cisteină din epididim, testicul, glande salivare (exemplu: grupul 5 de alergeni din veninul de vespide)(3,31).

La copiii sensibilizaţi de o primă înţepătură însoţită de reacţie locală, riscul de reacţie alergică sistemică (la înţepături ulterioare) indusă de veninul de Hymenoptere, este de aproximativ 10% din care numai 0,4% dezvoltă anafilaxie. Majoritatea celor care răspund prin anafilaxie au tolerat înţepătura anterioară (32).

Insectele care muşcă (ţânţar, musca, musculiţa, purice, căpuşa, ploşniţa) introduc salivă în timp ce se alimentează şi determină reacţii locale uşoare care pot dispare în 2 ore, sau puternice, care se dezvoltă în 24 ore şi persistă câteva zile având evoluţie repetitivă, mai ales la copilul mic. Cu vârsta, prin reexpuneri, intensitatea reacţiei locale scade. Veninul de ţânţar poate induce o reacţie locală cu celulită însoţită de febră şi alterarea stării generale.

A fost semnalată anafilaxie după muşcătura de ţânţari, ploşniţe, căpuşe.

Alergeni parazitari

Infestaţiile parazitare (intestinale sau sistemice) declanşează sinteză de IgE şi eozinofilie ca răspuns de apărare a gazdei.

Paraziţii tisulari sau cei care trec printr-o fază de dezvoltare tisulară provoacă creşteri importante ale IgE serice totale şi specifice, care pot fi însoţite de manifestări alergice, spre deosebire de infestaţiile limitate strict la lumenul intestinal.

Au fost identificaţi şi caracterizaţi alergeni parazitari omologi cu alergeni din plante, fungi sau cu alţi alergeni de origine animală non-helmintică. Alergenii pot fi proteaze, tropomiozină, paramiozină, troponină, troponină C, glutation-S-transferază, ciclofilină şi inhibitori de proteaze (2).

În infestaţiile cu nematode şi cestode manifestările clinice sunt specifice tipului de parazit:

- şoc anafilactic în ruptura sau fisurarea chistului hidatic; deces în funcţie de cantitatea de material hidatic eliberat
- dispnee/sindrom astmatic sever, urticarie, prurit, edem angioneurotic în infestaţiile cu teniaze, ankylostomiază, trichinoză
- sindrom Löffler în ascaridioză şi larva migrans visceralis
- plămân eozinofilic tropical în filarioză

Au fost identificaţi şi caracterizaţi un număr important de potenţiali alergeni din genurile (2,3):

Scanned with OKEN Scanner

- Ascaridida: Anisakis simplex cu 15 alergeni (Ani s 1-15), Ascaris suum (ABA-1, GM 14 kDa, reactivitate peste 80, funcție biochimică de poliproteină și proteină transportoare de lipide) și Ascaris lumbricoides cu mai multe grupuri de alergeni din care cei mai importanți sunt Asc 1 din grupul 1, Asc 13 din grupul 13. Anisakis simplex este vierme al heringului care poate acționa ca sursă de alergeni parazitând intestinul sau prin ingestia peștelui parazitat; tropomiozina și glutation-S-transferaza sunt structural similare cu aero-alergeni din acarieni și gândaci de bucătărie, provocând alergii încrucișate.

- Cyclophylidae: specia Echinococcus granulosus – EA 21, EgEF-1 β/γ, EgHSP 70, AgB, Ag 5, cu GM între 12-70 kDa și funcții descifrate; EA 21 este o peptidil-prolil izomerază omologă cu alergeni din Malassezia (Mal F 6) și Aspergillus fumigatus (Asp f 11).

- Spirudida: Brugia malayi cu alergeni Bru m 3 (tropomiozină care prezintă similarități cu alergeni din artropode și pește), Bru m 13 (glutation-S-transferază), Bru m 33 (inhibitor de asparat protează); frecvența reactivității acestor alergeni este mai puțin cunoscută.

Eliberarea antigenilor parazitari duce la formarea IgE specifice și ca urmare, a complexelor imune cu IgE care amplifică răspunsul limfocitelor T și B (33).

Producerea intensă de IgE contrastează cu benignitatea și frecvența redusă a manifestărilor alergice în marea masă de copii infestați. Aceste date alăturate asocierii negative între endemia de parazitoze și frecvența redusă a alergiilor dovedesc că în infestația parazitară IgE are rol protector. A fost emisă ipoteza posibilității unei desensibilizări endogene datorită eliberării continue a alergenilor parazitari. În infestația cu schizostoma a fost pusă în evidență reducerea activității mastocitare printr-un produs parazitar. Contrastul dintre frecvența crescută a bolnavilor cu valori impresionante a IgE și frecvența redusă a celor cu manifestări alergice, ar putea fi explicat fie prin reacție de hipersensibilizare de tip imediat locală, ca mecanism de apărare care conduce la expulzarea parazitului, fie prin degranularea mastocitelor intestinale acumulate însoțită de eliberarea de amine vasoactive, PGE2 și leucotriene care scad viabilitatea parazitului. În cazul helmintiazelor sistemice se dezvoltă o reacție de citotoxicitate mediată celular.

Alergeni derivați din bacterii

Enzimele bacteriene pot acționa ca alergeni inducând răspunsuri specifice. Alergenii din stafilococul auriu induc producere de IgE și agravează evoluția bolilor atopice (dermatita atopică, rinita alergică, astmul bronșic): superantigenii SEA (enterotoxina A a cărei producere este agravată de fumat), SEB (enterotoxina B), SEC (enterotoxina C), SED (enterotoxina

Scanned with OKEN Scanner

D), TSST-1 (implicată patogenetic în sindromul şoc toxic), FBP (proteină care leagă fibronectina). Superantigenii leagă încrucişat molecule MCH clasa II şi domeniul variabil al lanţului beta al receptorului limfocitului T determinând proliferare nespecifică a limfocitului Th2, amplificând inflamaţii eozinofilice (3,34).

Autoalergeni umani

Cei mai mulţi sunt proteine intracelulare; se împart în două categorii:

- autoalergeni cu reactivitate încrucişată cu alergeni din mediu (polen sau fungi) datorată similarităţii semnificative a secvenţelor.
- autoalergeni fără reactivitate încrucişată; de exemplu cei de origine tumorală neoplazică.

Majoritatea autoalergenilor sunt eliberaţi din ţesutul lezat, restricţionaţi la piele, dar pot fi şi circulanţi în complexe cu IgE (2,35).

Alergeni medicamentoşi

Termenul reacţii adverse la medicamente (RAM) cuprinde toate efectele nedorite care apar în timpul administrării unui medicament. La copii incidenţa raportată a RAM (insuficient studiată) pare mai mică decât la adulţi dar înregistrează o creştere treptată datorată prescripţiilor „off-label". Contribuie în mare măsură la creşterea duratei de viaţă în unele boli cronice (exemplu fibroza chistică, imunodeficienţa) cu necesar crescut de tratament medicamentos, administrări repetate pe cale parenterală a aceluiaşi medicament sau a altuia care induce o reacţie alergică încrucişată, infecţii frecvente la copii introduşi precoce în colectivitate etc.

Smith R.M. (2012) în urma unei meta-analize a studiilor epidemiologice recente semnalează o frecvenţă a RAM de aproximativ 35% din totalul copiilor prezentaţi în servicii de urgenţă, 0,4% până la 10,3% a celor spitalizaţi pentru RAM şi 0,6-16,8% cazuri apărute în cursul spitalizărilor (36).

RAM au fost împărţite în predictibile şi non predictibile (37):

• RAM predictibile (tip A) pot afecta oricare individ, sunt în general dependente de doză şi corelate cu acţiuni farmacologice ale medicamentului. Exemplificări:

- supradozajul de acetaminofen produce necroză hepatică
- efect advers constând în tremurături provocat de bronhodilatator cu acţiune de scurtă durată
- efect secundar sub tratament cu clindamicină constând în colită pseudomembranoasă cu Clostridium difficile
- interacţiuni ale tefernadinei cu eritromicina, cauză de aritmie cu torsada vârfurilor

• RAM nepredictibile constau în:

- intoleranţă (tinitus sub tratament cu aspirină)

Scanned with OKEN Scanner

- idiosincrazie – răspuns diferit față de efectul farmacologic cunoscut cu mecanism non-imun; uneori favorizat de deficiențe enzimatice (clorochina produce anemie hemolitică la bolnavi cu deficit de G_6PD

- răspuns alergic – penicilina induce reacție alergică de tip I, inclusiv anafilaxie la indivizi sensibilizați, predispuşi

- reacții pseudo-alergice, non-alergice/non-imune (oricare mecanism imun nu poate fi demonstrat); exemplificare: reacții adverse (anafilactoide) la anti-inflamatoare nonsteroidiene şi la substanțele de radiocontrast care au ca mecanism subiacent inhibiția ciclooxigenazei-1

Reacțiile alergice prin hipersensibilizare medicamentoasă (RAHM) reprezintă 5-10% din totalul RAM şi aparțin oricăruia din cele patru tipuri de răspuns imun propus de Gell şi Coombs. Exemplificări:

- beta-lactaminele pot induce anafilaxie prin reacție de tip I (mediată IgE),

- chinidina poate fi cauză de anemie hemolitică prin reacție citotoxică mediată IgG/IgM cu participarea complementului,

- cefalexina poate fi cauză de răspuns alergic de tip III exprimat clinic prin boala serului (depozitare de complexe imune),

- neomicina prin reacție de tip IV, reacție întârziată mediată celular, poate provoca dermatită de contact

Medicamentele cu GM mică incapabile să inducă independent un răspuns imun se leagă covalent de o moleculă mai mare (carrier) din țesut sau proteină serică şi formează un antigen multivalent complet (medicament haptenă). Răspunsul imun poate fi umoral, celular sau de ambele tipuri. Multe medicamente necesită transformare enzimatică sau o degradare spontană, produsele intermediare devenind haptene.

Legarea non-covalentă a medicamentului la receptorul celulei T, mediată de complexul major de histocompatibilitate, posibilă în cazul antibioticelor, stimulează direct această celulă cu memorie şi dezvoltă RAHM.

Determinanții alergenici produşi prin metabolizarea sau degradarea medicamentelor nu sunt în întregime cunoscuți. În cazul penicilinei structurile antigenice majore şi minore au fost bine caracterizate ca şi numeroasele reacții alergice încrucişate cu alte antibiotice cu nucleu beta-lactamic.

RAM la copii, provocate de antibiotice, au o frecvență de 45% pentru beta-lactamice şi 23% pentru non beta-lactamice (38)(vezi capitolul Alergii medicamentoase).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Akdis C.A., Sicherer S.H. Allergy and the immunologic basis of atopic disease. In Kliegman R.M., Bonita M.D., Stanton B.F., St. Geme J.W., Schor N.F. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Ed. Elsevier 2016:1074-1077.
2. Stewart G.A., Robinson C. The structure and function of allergens. In Burks W.A., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's Allergy. Principles and Practice. Elsevier 2020:387-499.
3. Stewart G.A., Thompson P.J., Peden D., Alexis N. Allergens and pollutants. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Allergy 3th Edition Mosby Elsevier 2007:247-287.
4. Radauer C., Nandi A., Ferreira F. et al. Update of the WHO/IUIS allergen nomenclature database based on analysis af allergen sequences. Allergy 2014,doi:10.1111/all.12348
5. Francois-Bernard Michel. Allergie... Allergies. Les Allergies. Figaro Magazine 2000:6-9.
6. Popescu I.Gr. Alergenii. În Alergologie. Fiziopatologie, diagnostic, tratament. Ed.ALL 1998:35-91.
7. Bock S.A., Sampson H.A. Evaluation of food allergy. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric allergy. Priciples and practice. Second Edition Mosby Elsevier.2010:477-484.
8. Mari A., Schneider P., Wally V. et al. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative tests and IgE reactivity of fungal extract. Clin Exp Allery 2003,33:1429-1438.).
9. Matheson M.C., Reece J.C., Kandane-Rathnayake R.K. et al. Mould-sensitized adults have lower Th2 citokines and a higher prevalence of asthma than those sensitived to other aeroalergens. Allergy 2016,71:1701-1711.
10. Paris S., Debeaupuis J.P., Prevost M.C. et al. The 31 kD major allergen Alt of Alternaria alternata. J Allergy Clin Immunol 1991,88:902-908.).
11. Crameri R., Garbani M., Rhyner C., Huitema C. Fungi: the neglected allergenic sources. Allergy 2014,69:176-185.
12. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M. et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. Clin Microbiol Rev 2012,25:106-141.
13. Pauli G., Bessot J.C., Deblay F. Aëroallergenes. In Paupe J., Scheinmann P., de Blic J. Allergologie pédiatrique. 2e Ed. Médecine-Sciences Flammarion. 1994:22-31.).

Scanned with OKEN Scanner

14. Pauli G., Bessot J.C., Le Mao J. Poussièrre de maison et acariens. In Charpin J., Vervloet D. Allergologie. Ed.Flammarion Paris 1992:338-348.).
15. Taydon N., Brato Maitra S.H., Saha K.G. et al. Role of cockroaches in allergy to house dust in Calcutta, India. Ann Allergy 1990,64:2.
16. Charpin C., Mata P., Charpin D. et al. Fel dI alergen distribution in cat fur and skin. J Allergy Clin Immunol 1991,88:77-82.).
17. Schou C., Hansen G., Lintner T. et al. Assay for the major dog allergen, Can fI: investigation of house dust samples and commercial dog extracts. J Allergy Clin Immunol 1991,88:847-853.).
18. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.Z. et al. EAACI molecular allergology user's guide. Pediatr Allergy Immunol 2016, 27(suppl.23): 1-250.).
19. Iamandescu I.B.: Alergia alimentara şi digestivă, În Popescu I.G. Alergologie. Fiziopatologie, diagnostic, tratament. Editura ALL, Bucureşti, 1998: 517–556.).
20. Molkhou P. Food Allergies. Present and Future problems. Published: The UCB Institute of Allergy Brussels Belgium. 2000:30.
21. Wang J., Sampson A. Food allergy. J Clin Invest 2011,123(3):827-834.
22. Hoffmann-Sommergruber K. Emerging food alleries. Newsletter 2012,27:19.
23. Ebisawa M., Ito K., Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. Allergology Int 2017, 66:248-264.
24. Popescu I.Gr. Alergenii. În Alergologie. Fiziopatologie, diagnostic, tratament. Ed.ALL 1998:74-79.
25. Hunter O.J. Food allergy-or enterometabolism disorder? The Lancet 1991, 338:495.
26. Hamilton R.G. Laboratory diagnosis and management of human allergic disease. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Principles and practice. Second Ed. Mosby Elsevier 2010:240-249.
27. Warpinski R.J., Folgert J., Cohen M., Bush K.P. Allergic reaction to latex: an unsuspected risk factors for anaphylaxis. Ann Allergy 1990,64:1, abstracts:69
28. Jaeger D., Kleinhans D., Czuppon A.B. et al. Latex-specific proteins causing immediate-tipe cutaneous, nasal, bronchial and systemic reactions. J Allergy Clin Immunol 1992,89:759-768.
29. Kelly K.J. Latex allergy. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Principles and practice. Second Ed. Mosby Elsevier 2010:240-249.

Scanned with OKEN Scanner

30. Paupe G., Paupe J. Allergie aux piqures d'hyménoptères. In Paupe J., Scheinmann P., de Blic J. Allergologie pédiatrique. 2e édition Médecine-Sciences Flammarion Paris 1994:484.).
31. van der Linden P.W., Hack C.E., Struyvenberg A., van der Zwan J.K. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurence and the severity of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1994,94:151-159.).
32. Reisman R.E. Insect stings anaphylaxis. In Leung D.I.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Prinicples and practice. Second Ed. Mosby Saunders Elsevier.2010:640-649.
33. Capron A., Dessaint J.P. Parasitoses, reponses IgE et allergie. In Paupe J., Scheinmann P., de Blic J. Allergologie pédiatrique. 2e Ed. Médecine-Sciences Flammarion. Paris. 1994:92-94.
34. Nissen D., Pedersen L.J., Skov P.S. et all. IgE-binding components of staphylococcal enterotoxines in patents witrh atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1997,79:403-408.
35. Valenta R., Seiberler S., Natter S. et all. Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2000,105:432-437.
36. Smith R.M., Gargon E., Kirkham J. et al. Adverse drug reactions in children-a systematic review. PLoS One 2012,7:e24061
37. Solenski R., Mendelson L.M. Drug allergy. In Leung D.I.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Prinicples and practice. Second Ed. Mosby Saunders Elsevier.2010:616-630.
38. Gomes E.R., Brockow K., Kyucu S. et al. Drug yipersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Grou p. Allergy 2016,71:149-161.

Scanned with OKEN Scanner

PARTENERI ÎN INFLAMAȚIA ALERGICĂ

CAPITOLUL 3

- Anticorpii IgE, reglatori în numeroase etape ale hipersensibilizării alergice, sunt produşi de limfocitele B în urma unor rearanjamente genice finalizate cu asamblarea genei codante a lanțului greu ε. Procesul de comutare a LB în varianta secretoare de IgE este reglat de LTh2. Legarea IgE la receptori specifici cu activitate înaltă sau joasă, situați pe celule efectoare ale răspunsului alergic declanşează numeroasele relee ale hipersensibilității alergice şi densitatea propriilor receptori.
- Sistemul imun înnăscut a fost poziționat la originea alergiei, fiind un participant în toate etapele alergiei prin:
  - componenta celulară, care cuprinde celule rezidente în țesuturi (epiteliale, dendritice, mastocite, macrofage, celule limfoide înnăscute) şi celule infiltrative/inflamatorii (eozinofile, limfocite, bazofile, NK, neutrofile) eliberatoare de mediatori pro-inflamatori, enzime, factori de creştere etc.;
  - un sistem de senzori format din: receptori specializați (citoplasmatici sau membranari), care asigură recunoaşterea, captarea sau eliminarea antigenilor şi familii de chemokine (exprimate constitutiv sau induse), chemoatractante, activatoare ale leucocitelor şi reglatoare ale hematopoezei (asigură chemotaxia şi mobilizarea, supresia sau amplificarea proliferării/diferențierii progenitorilor);
  - selectine şi molecule de adeziune endotelială care facilitează formarea infiltratului inflamator.
- Limfocitele T şi B – efectoare principale ale răspunsului alergic, aparținând imunității adaptative – au capacitatea de a recunoaşte o varietate de alergeni, de a dezvolta memorie imunologică, de a reacționa prin toleranță (grație populației reglatoare), prin răspuns atopic mediat IgE sau prin răspuns imun mediat celular.
- Efectorii inflamației alergice prezintă particularități dependente de vârstă şi au o participare individualizată sub comandă genetică/ epigenetică (sub influența mediului), ceea ce imprimă heterogenitate alergiei.

Scanned with OKEN Scanner

Imunoglobulina E (IgE)

Identificată în 1967 de Ishizaka şi colab în SUA şi de Johanson şi colab în Suedia, IgE a fost denumită iniţial „reagină", mediator al hipersensibilităţii tip I Gell şi Coombs (alergia, atopia).

IgE este structurată din (Fig.1):

- două lanţuri uşoare (K şi λ) cu un domeniu terminal variabil (V_L) şi un domeniu constant (C_L), asemănător altor imunoglobuline (Ig)
- două lanţuri grele; fiecare conţine o regiune variabilă (V_H) şi o regiune cu 4 domenii constante glicozilate (Cε1-Cε4), din care unul este termolabil. Domeniile Cε conţin secvenţe specifice izotipului IgE implicate în interacţiunea cu receptorii IgE cu afinitate înaltă FcεRI şi joasă CD23.

Domeniul V_H împreună cu regiunile V_L conferă specificitate anticorpilor. Lanţurile sunt conectate prin legături disulfidice.

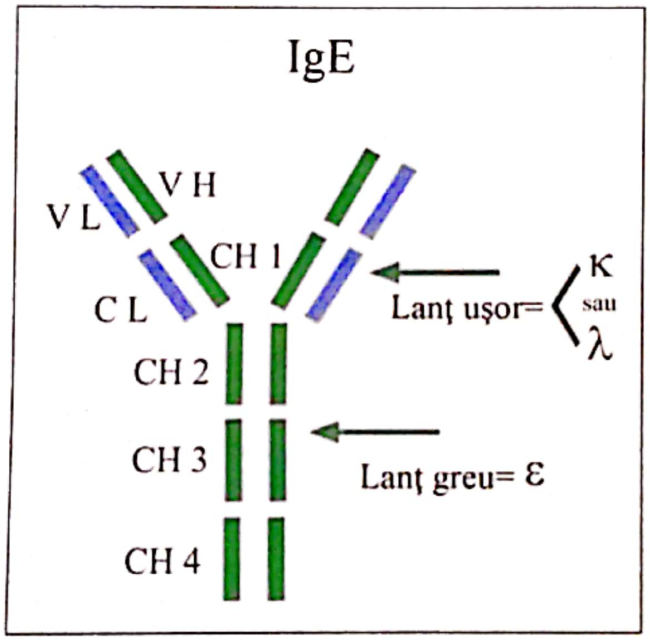


Fig. 1. Structura IgE (preluat din 1)

IgE (greutate moleculară 170 kDa proteine + 20 kDa carbohidraţi) se deosebeşte de alte Ig prin prezenţa unei regiuni cu domenii constante, a unui situs Fc de legare la receptori cu afinitate înaltă (FcεRI) şi joasă (FcεRII), denumit modern CD23. Limfocitul B şi plasmocitele (LB care vor sintetiza IgE) reprezintă aproximativ 1% din totalitatea limfocitelor B în sânge, splină, ganglioni limfatici subcutanaţi şi 4% în mucoase (respiratorii, digestivă) şi în ganglionii anexaţi. La atopici limfocitele B secretoare de IgE reprezintă 2% din totalul limfocitelor B (1).

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea serică a IgE în condiții normale este mai mică de 1 µg/ml; la nou-născut în cordonul ombilical este mai mică de 1 ng/ml crescând cu vârsta, astfel că la 10-12 ani atinge valoarea adultului. IgE din cordonul ombilical provine din sinteză fetală, deoarece nu traversează placenta, celulele placentare neavând receptori specifici pentru IgE. Totuşi, dozarea IgE nu are valoare predictivă, bine dovedită, pentru identificarea riscului de atopie la nou-născut.

Valori serice crescute ale IgE se întâlnesc în:

- anumite condiții patologice: alergii, infecții (virale, fungi, micoplasme, helminți), deficite imune care afectează limfocitul B (sindrom Job, sindrom Wiscott-Aldrich), malignități (limfogranulomatoză, plasmocitom cu IgE)
- scăderea catabolismului
- scăderea numărului şi funcției LTreg.
- deficitul funcțiilor supresive ale altor celule (monocite, macrofage alveolare).

IgE din țesut nu posedă componentă secretoare şi provine dintr-o sinteză locală efectuată de limfocitul B; se asociază şi IgE provenită prin transudare din sânge. IgE asociind componentă secretorie este prezentă în salivă, secreții nazale, intestinale, urină, scaun, având origine dublă: sinteză locală în mucoase şi IgE transudate.

IgE nu activează complementul pe cale clasică.

Valoarea serică mică este urmarea unei sinteze scăzute (în afara expunerii la alergeni specifici şi helminți), a timpului de înjumătățire rapid de aproximativ 1,5 zile (în comparație cu 21-23 zile a IgG) şi a sechestrării pe receptorii de înaltă afinitate ai mastocitelor în țesuturi (săptămâni, luni); IgE legată la receptori are un timp de înjumătățire mai mare de 10 zile. Înainte de activarea cu alergen specific, IgE este majoritar legată la receptorii specifici situați pe membranele celulare. După activare cu alergen şi inducția diferențierii limfocitelor B specifice alergenului, valoarea plasmatică a IgE creşte.

Interacțiunea limfocitului Th2 specific alergenului cu limfocitele B purtătoare de IgM sau IgG cu aceeaşi specificitate facilitează comutarea acestora în izotip IgE.

Reglarea sintezei de IgE este urmarea interacțiunilor celulare de tip „cognate" între celule „asemănătoare" privind specificitatea pentru antigen şi interacțiuni „noncognate" constând în cooperare între celule cu specificități antigenice diferite, care amplifică sau reduc acest proces (2).

Interacțiuni de tip „cognate". Celula prezentatoare de antigen (celula dendritică, macrofagul, limfocitul B specific pentru antigen) şi LTh0

Scanned with OKEN Scanner

(LTCD4+), celulă helper promotoare, se vor orienta fie pe profil citokinic LTh1, fie pe profil citokinic LTh2. Mecanismul acestei orientări nu este bine descifrat, dar s-au acumulat multe date privind intervenția mediului citokinic. Comutarea către sinteza de IgE este determinată mai ales de Il-4. Genele pentru IgE şi IgG4 sunt situate secvențial pe cromozomul 14, ambele Ig sunt dependente de Il-4 şi pot fi exprimate secvențial.

Alte citokine implicate sunt Il-13, Il-2, Il-5, Il-6, Il-8, Il-9, TGF_{β}. Alți factori implicați sunt CD23 solubil, PAF, cortizon, vitamina D.

Mastocitele şi bazofilele intervin în sinteza IgE deoarece pot secreta citokine tip LTh2.

Interacțiuni „noncognate". LB inactive, cu CD23 membranar, cooperând cu LTh2 devin prezentatoare de antigen.

LB fenotip CD23 care exprimă IgM şi IgD pot produce IgE, independent de Il-4 şi Il-13, prin cooperare cu monocitele sub influența glucocorticoizilor. Dar, dozele fiziologice şi cele terapeutice de glucocorticoizi inhibă eliberarea CD23 solubil şi supresează transcrierea mARN.

În mediu cu anticorpi anti-FCεRII este inhibată sinteza de IgE indusă de Il-4.

Autoanticorpii anti-IgE apar spontan, independent de rețeaua de citokine şi la indivizi sănătoşi. Nivelul lor creşte odată cu creşterea valorii serice a IgE, fiind de tipuri diferite: anti-FC (anti-izotip) şi anti-situs de cuplare cu antigenul (anti-idiotip).

Detectarea valorilor crescute ale IgE serice lipsite de specificitate pentru alergeni la bolnavi cu deficiențe ale LT, a sugerat ca posibil un mecanism de producere a IgE independent de LT (3).

Receptorii IgE

FCεRI este un heterotetramer cu lanțuri alfa, beta şi 2 gama. Forma completă este exprimată de mastocite şi bazofile; forma incompletă (trimerică) cu lanțuri alfa şi 2 gama (lipseşte beta) se găseşte în concentrație de 10-100 ori mai mică pe celule dendritice prezentatoare de antigen şi nu conține lanț β (exemplu celula Langerhans), eozinofile, trombocite, monocite. Lanțul α conține două domenii imunoglobulinice extracelulare care leagă IgE. Subunitatea β conține 4 domenii transmembranare cu N şi C terminal în citosol. Acest receptor leagă durabil monomer de IgE, legare urmată de scăderea ratei de catabolizare şi creşterea duratei de viață IgE de la 1-2 zile a IgE liberă la peste 3 săptămâni a formei legate. Complexul FcεRI-IgE format disociază în ritm extrem de lent comparativ cu disocierea în secunde a complexelor în care sunt legate IgG. În țesuturi (exemplu în piele) timpul de înjumătățire a acestui complex este mai mare de 2 săptămâni deoarece difuziunea este restricționată şi este favorizată reasocierea.

Scanned with OKEN Scanner

Stabilitatea complexului FcεRI-IgE este o cauză majoră de amplificare a sensibilizării şi a duratei răspunsului IgE versus IgG (1,4).

IgE se fixează pe receptori prin fragmentul său specific Fc. Reîntâlnirea cu alergenul este urmată de legarea încrucişată a acestuia formând un „pod" (bridging), cuplând două molecule IgE fixate pe doi receptori vecini. Receptorii FcεRI sunt permanent înveliți în IgE specifice, astfel că la reîntâlnirea cu antigenul sensibilizant activarea este rapidă. În paralel este activat un mecanism inhibitor complet, care acționează feed-back negativ în semnalizările FcεRI.

Receptorii FcεRI, sintetizați în celulă în mod continuu, sunt exprimați de membrana celulară în funcție de prezența IgE care îi captează prevenind internalizarea şi degradarea lor proteolitică. Astfel, densitatea FcεRI este mare în toate circumstanțele în care producerea IgE este crescută: atopia, infestația parazitară, sindrom Job (Saini S.S. şi col. 2000 citat de 5).

IgE produsă local în țesut găseşte receptori FcεRI exprimați numai de mastocite, celule prezentatoare de antigen şi alte celule efectoare din țesut, nu şi de precursorii lor din circulație.

Legarea a sub 1% din receptorii specifici FcεRI ai mastocitelor şi bazofilelor determină modificări metabolice intracelulare (declanşate de fosforilarea tirozinei) şi activarea celulei în aproximativ 5 minute. Rezultatul final constă în fuziunea granulelor intracelulare cu membrana şi eliberarea mediatorilor preformați. În următoarele 5-30 minute sunt eliberați şi mediatori nou sintetizați.

Legarea alergenului în complexul IgE-FcεRI formează un tot care va fi internalizat şi digerat de enzimele proteolitice ale celulelor efectoare; receptorii şi IgE consumați sunt rapid înlocuiți.

Celulele dendritice „profesionale" din țesut poartă complexe IgE-FcεRI care leagă antigen şi inițiază secvențele necesare sintezei de novo a IgE specifice de către limfocitele B (6).

FcεRII (CD23), receptor cu afinitate redusă, aparține familiei de lectine C (nu este membru al superfamiliei de imunoglobuline). Este o proteină transmembranară cu N-terminal intracelular. Izoformele CD23a şi CD23b sunt situate pe LT, eozinofile, LB, plachete, CD foliculare, monocite şi macrofage. Izoformele CD23a şi CD23b se deosebesc prin 6-7 aminoacizi din zona intra-citoplasmatică a receptorului. Acest receptor există asociat de membrane sau în formă liberă, solubilă (rezultată dintr-o activitate proteolitică intrinsecă receptorului), îndeplinind următoarele funcții biologice majore (4,5,7):

Scanned with OKEN Scanner

- receptor al IgE (leagă monomeri şi dimeri), amplifică funcţia de prezentator de antigen a LB către LT, având astfel un rol important în răspunsul alergic

- creşte captarea şi transportul transepitelial (epiteliul respirator şi gastrointestinal) al antigenului (preluat de IgE specifice). Alergenul transportat în endosomi până la suprafaţa bazală a celulei epiteliale devine accesibil celulelor prezentatoare de Ag. La nivel intestinal, acest mecanism (dependent de Il-4) protejează de degradare alergenul alimentar

- reglează (printr-un mecanism încă neelucidat) producerea de IgE în LB; tratamentul anti-CD23 (dependent de doză) a scăzut nivelul IgE

- acţionează ca moleculă de adeziune

- mediază efectele citokinelor, activând TNFα, Il-6, Il-1α şi β, Il-10

Clasic, au fost descoperite funcţiile sale ca factor de creştere şi/sau diferenţiere a celulelor hematopoetice, funcţie anti-apoptotică, implicaţie în exprimarea IgE şi în citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC).

Celulele dendritice (CD)

Se formează în măduva hematogenă din precursori CD34+, migrează în circulaţie exprimând CD123+ CD33+ CD45RA+ şi se localizează (aflate încă în stadiu de celule imature) în ţesuturi, concentrându-se în număr mare în zone de contact cu alergenul (piele, lamina propria intestinală, mucoasa respiratorie). Unii dintre precursori prin modificări transcripţionale se diferenţiază în trei categorii denumite pre-cCD1, pre-cCD2 sau pCD.

Celulele dendritice din ţesut dotate cu numeroşi receptori captează o varietate de patogeni, alergeni şi produc citokine potente (IFNα, Il-12):

- CD, asemănător macrofagelor, exprimă receptori ancestrali toll-like (TLR) 1-10, receptori lectinici tip C care reacţionează cu molecule de suprafaţă asociate patogenilor (PAMPs)

- receptori care recunosc componente endosomale şi citoplasmatice ale patogenilor şi receptori DAMPs (damage-associated molecular patterns) pentru mediatori şi resturi celulare rezultate după necroză

- receptor pentru chemokina CCR6

- receptori purinergici pentru ATP şi metaboliţi

Aceşti receptori sunt activaţi în inflamaţie de proteaze, complement, prostanoide, neuropeptide (7).

Maturizarea CD are loc (după captarea Ag) în timpul migraţiei prin vasele limfatice către ganglionii limfatici de drenaj. CD matură exprimă CCR7 (care îşi va găsi ligandul specific în organele limfoide secundare), are capacitate de procesare a Ag crescută şi cea de captare a Ag scăzută (8).

Scanned with OKEN Scanner

În sângele din cordonul ombilical şi în sângele periferic se găsesc două subpopulații de CD mature derivate din măduvă (CD mieloide), formate ca răspuns la stimulare cu GM-CSF, TNFα şi Il-4 şi o a treia subpopulație CD plasmocitoide (formate în organele limfoide) derivate sub stimulare cu Il-3. Diferențierea CD ca mieloide sau plasmocitoide este determinată de abilitatea lor de a polariza LTh0 către LTh1, respectiv LTh2. CD mieloide secretă Il-12, CD plasmocitoide secretă cantități mari de IFNα şi cooperează cu LB în producerea de Ac implicați puternic în apărarea antivirală (9,10).

CD au abilitatea de preluare a Ag de la porțile de intrare, de a migra pe cale limfatică spre zona cu celule LT din ganglionii limfatici. În timpul migrației se produc modificări fenotipice şi funcționale: creşte expresia MHC clasa I, MHC clasa II şi a moleculelor co-stimulatoare, dobândind astfel un anumit profil (corelat cu producerea de mediatori) care facilitează predarea alergenului limfocitului T naiv.

Tipul şi doza de Ag preluat, particularitățile genetice ale individului, profilul mediatorilor secretați de CD care activează anumiți factori de transcripție nucleară, componentele mediului tisular, determină diferențierea LT naiv (LTh0) în LTh1, LTh2, LTh9, LTh17, LTh22, LTreg., LT_{FH} şi proliferarea liniilor LT rezultate.

Aceeaşi populație de CD poate influența diferențierea LT naiv în Th1 sau Th2 (în anumite condiții) (11):

- scăderea raportului CD/LT, stimularea cu Il-3 urmată de adaosul de ligand CD40, induce numai răspuns LTh1
- prezența mARN-21 şi/sau exprimarea ligandului ICOS stimulează diferențierea Th2

CD prin modificări subtile metabolice şi ale căilor de semnalizare TLR, pot induce imunitate mixtă LTh2/LTh17. Acest profil este caracteristic bolilor alergice rezistente la tratamentul cu steroizi (dificil de tratat) (7).

Profilul mediatorilor secretați de CD este diferit, determinat de profilul transcripției nucleare în CD activată.

Nivelul de răspuns alergic prin direcționarea LTh0 către LTh2 şi nivelul citokinelor LTh2 eliberate sunt corelate cu nivelul expresiei FcεRI pe suprafața CD.

Celulele dendritice pot îndeplini un rol important în toleranța pentru alergen. În anumite compartimente ale mucoasei digestive se găsesc CD tolerogene inductoare ale toleranței orale în procesul de prezentare a alergenului, dirijând diferențierea LT naiv către LTh1 şi LTreg (răspuns supresiv), evitând astfel răspunsul alergic specific.

Scanned with OKEN Scanner

Toleranța pentru antigeni inhalați este de asemenea controlată de CD, pe căi încă necunoscute; lipsa de răspuns a LT ar putea fi determinată de un mecanism abortiv al proliferării, deleție a LT sau răspuns puternic LTreg. Nivelul toleranței este influențat de vârstă și stimulii dintr-un microbiom echilibrat, ceea ce confirmă ipoteza clasică a igienei care corelează creșterea riscului de alergie în mediu cu floră microbiană redusă (12).

CD, mai ales cele migratorii care exprimă receptori liganzi NOTCH, influențează imunitatea umorală prin comunicare directă cu LB sau prin promovarea producerii de LT_{FH} secretoare de IL-4. În condiții experimentale s-a evidențiat apariția unei comutații a LB către sinteză de IgA mediată de CD instruite microbian (13).

Eozinofilul (Eo)

Împreună cu bazofilul derivă din celule stem mononucleare, diviziunea și citodiabaza fiind stimulată de Il-3, Il-5, GM-CSF și factori stromali. Progenitorii sunt preluați rapid din sângele circulant (timpul de înjumătățire aproximativ 24 ore) fie în țesutul inflamat, fie se întorc în măduvă. Raportul Eo tisulare (bine reprezentate în mucoasa digestivă)/Eo circulante (1-3% din leucocitele circulante) în condiții nomale este aproximativ 100:1 (14).

Unele țesuturi sunt bogate în eozinofile: tract gastrointestinal, splină, ganglioni limfatici, timus, glanda mamară, uter. În tractul gastrointestinal nivelul eozinofilelor, adaptat ingestiei de alimente, este reglat de ILC2 (producătoare de Il-5 și Il-13).

Eo matur, celulă care nu se divide, este un granulocit bilobat, multifuncțional (Tabel I), implicat în răspunsuri imune înnăscute și dobândite în diverse condiții patologice: alergii, parazitoze, infecții virale, alografe, leziuni tisulare non-specifice. Fiziologic participă în morfogeneza organelor: dezvoltarea glandei mamare post-gestațional, dezvoltarea structurilor sistemului imun, formarea și funcția celulei B secretoare de IgA (15).

Eo exprimă receptori pentru Il-5 (citokină LTh2), eotaxina (chemoatractant selectiv pentru Eo), GM-CSF (produs de LTh2 și alte diverse celule structurale), Il-3, receptor CCR3 pentru eotaxină/chemokine corelate, receptori pentru Ig și pentru proteine ale complementului; receptorul pentru Il-33 mediază efectul interleukinei în amplificarea hematopoezei Eo și creșterea duratei de supraviețuire.

Este dovedit rolul decisiv al Il-5 în creșterea, diferențierea, maturizarea, sinteza proteinelor din granulele citoplasmei, eliberarea Eo din măduvă, supraviețuirea, activarea și degranularea Eo.

Mai puțin decât alte celule Eo pot răspunde direct, prin receptori, la Il-1, Il-4, TNFα, IFNγ (16).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I. Principalele proprietăți structurale și funcționale ale eozinofilului

• Receptori pentru:	Il-5 (factor de creștere și diferențiere) chemokine: eotaxină, CCR3
• Citokine secretate	Il-2, Il-3, Il-4, Il-5, Il-6, Il-8, Il-12, IFNγ, TNFα, GM-CSF, TGFα/β
• Chemokine	eotaxin, RANTES, MIP1-α
• Proteine citotoxice (în granule secundare)	peroxidaza (EPO) proteina bazică majoră (MBP)[x] proteina cationică (ECP) neurotoxina (EDN)[xx]
• Mediatori lipidici	leucotriene, PAF
• Neuromediatori	substanța P, VIP
• Prezentarea antigenului:	MHCII, molecule co-stimulatoare (CD40, CD28, CD86, B7.2)
• Apărare antibacteriană	ejectarea ADN mitocondrial bacterian

[x] activează mastocite
[xx] activează celule dendritice, polarizează LTh2

Citoplasma bogată a Eo conține în granule preformate proteine cationice primare citotoxice: peroxidaza (EPO), proteina bazică majoră (MBP), proteina cationică a Eo (EPC) și neurotoxina derivată din Eo (EDN). Adițional, EPC și EDN au rol de ribonucleaze, toate contribuind la apărarea antivirală, antihelmintică etc. Aceste proteine cationice îndeplinesc roluri semnificative în formarea, agravarea și consecințele inflamațiilor alergice. În astmul bronșic produc leziuni epiteliale, hiperreactivitate bronșică, activări ale altor celule partenere în alergie.

Efectul pro-inflamator se realizează prin mecanisme complexe: EPO generează radicali de oxigen în țesut, MBP degranulează direct mastocite și bazofile, provoacă disfuncția receptorilor muscarinici vagali și crește eliberarea acetilcolinei (produce hiperreactivitate bronșică severă și astm fatal) (17).

Scanned with OKEN Scanner

Alte componente aflate în citoplasma Eo: cristale Charcot-Leyden, corpi lipidici care stochează în special acid arahidonic, enzime (colagenază, metaloproteinază-9, indolamina 2,3-dioxigenaza) implicate în sinteza prostaglandinelor (PG), fosfatază acidă şi arylsulfatază (14,18).

Eo eliberează mediatori (16):

- citokine: Il-1α, Il-2, Il-3, Il-4, Il-5, Il-6, Il-9, Il-10, Il-11, Il-12, Il-13, IFN$_\gamma$, GM-CSF, TGFα/$_\beta$ şi TNFα/RANTES, care induc proliferarea şi maturaţia LTh2
- chemokine: CCL11 (eotaxin-1), CXCL8 (Il-8), CCL5 (RANTES), CCL2 (MCP-1), CCL7 (MCP-3), CCL3 (MIP-1α), CCL13 (MCP-4)
- factori de creştere: factorul de creştere nervoasă, factor de creştere derivat din plachete, factor al celulei stem, TGFα, TGFβ
- neuromediatori (substanţa P şi VIP)
- mediatori lipidici: LTC4, 5-HETE, PAF, PGE$_1$ şi E$_2$, tromboxan B$_2$
- produşi oxidativi: radical anionic superoxid, peroxid de hidrogen

Eo poate amplifica răspunsuri imune prezentând antigenul celulelor T prin intermediul moleculelor MCH clasa II cu participarea moleculelor co-stimulante B7.2, CD40, CD28, CD86.

Numeroşii receptori ai Eo pentru molecule din micromediu (integrine, factori chemotactici, Il-5) favorizează migrarea Eo în ţesut, hematopoeza in situ şi supravieţuirea Eo prin interacţiune cu celulele rezidente ale ţesutului şi cu proteinele matricei.

Factori importanţi pentru recrutarea Eo în ţesutul inflamat prin mecanism alergic sunt chemokine ca RANTES, proteina-1α inflamatorie a macrofagului (MIP-1α) şi eotaxina (chemoatractant selectiv pentru Eo). *Il-5* (preluată selectiv de receptorul specific) asigură expansiunea, supravieţuirea şi răspunsul eozinofilului la toate semnalele activatoare declanşate de triggeri (alergeni, helminţi, leziuni tisulare, infecţii virale). Mepolizumab, anticorp umanizat anti Il-5, s-a dovedit o terapie eficientă în astmul bronşic şi polipoza nazală (10).

Eo are capacitatea de a se diferenţia în subseturi funcţionale în ţesutul cutanat inflamat care poate elimina ADN-ul bacteriilor invadatoare învelit în proteine cationice cu activitate antimicrobiană; prin interacţiune cu mastocitul îşi sporeşte activitatea (19,20). Experimental a fost dovedită capacitatea Eo de a fagocita şi digera bacterii (mai redusă decât a PMN). Prin activitatea ribonucleazelor contribuie la apărarea antivirală, calitate dovedită de creşterea numărului Eo şi a concentraţiei proteinelor din granulele acestora în tractul respirator infectat cu virus ARN (virus respirator sinciţial) (16).

Scanned with OKEN Scanner

Deşi clasic este recunoscut rolul Eo în apărarea față de organisme multicelulare, non fagocitabile, tratamentul cu anti Il-5 care reduce numărul Eo (circulante şi din țesut) nu amplifică riscul infestaților parazitare (21).

Eo este un partener patogenetic important în: astmul bronşic, rinita alergică, dermatita atopică, boli gastrointestinale (boala de reflux gastroesofagian, esofagita eozinofilică, gastroenterita eozinofilică, boala inflamatorie intestinală), hipersensibilități medicamentoase şi boli provocate de paraziți.

Mastocitul

Este o celulă mononucleară care derivă din celule stem hematopoetice sub stimularea Il-3 şi a unui factor al celulei stem (SCF), implicat în proliferarea şi diferențierea mastocitelor. În inflamații mastocitele părăsesc măduva ca precursori CD34, migrează imediat în țesuturi continuând diferențierea în contact cu mediul din țesut piele, tract gastrointestinal, mucoasa respiratorie, conjunctiva); în condiții normale nu sunt prezente în circulație. Sunt distribuite frecvent adiacent vaselor de sânge în apropierea suprafețelor epiteliale, expuse mediului, poziție favorabilă pentru participarea la reacții alergice. Mastocitul exprimă pe suprafață receptorul c-kit (tirozin kinază) care interacționează cu SCF eliberat de linia fibroblastică a celulelor stem şi împreună cu Il-9 amplifică proliferarea, diferențierea şi maturizarea celulei în țesut şi îi consolidează poziționarea în mucoase (22).

Fenotipuri imunochimice în funcție de conținutul în proteaze neutre (14,23):

- mastocite cu triptază (MC_T) predominante numeric în plămân şi intestinul subțire; secretă LTC_4 şi PGD_2, cantități mari de Il-5 şi Il-6 şi cantități mici de Il-4 şi Il-13. Nu sunt activate de C_{5a} sau opiode, sunt inhibate parțial de cromoglicat. MC_T fiind asociate sistemului imun, sunt situate în număr mare predominant în zone cu celule T helper activate şi în zone cu prezența infestației parazitare; în imunodeficiențe numărul MC_T este redus. Triptaza, protează serinică tetramerică codată pe cromozomul 16, este pro-inflamatorie cu impact complex; reprezintă 20% din totalul proteinelor mastocitului. Această enzimă degradează aero-alergeni şi facilitează legarea încrucişată a acestora la IgE, potențează eliberarea histaminei, recrutează neutrofile, creşte expresia moleculelor de adeziune intercelulară (ICAM-1) şi eliberarea ligandului chemokinei CXC8, generează C_{3a} şi bradikinină, degradează neuropeptide, activează TGF_β, activează proliferarea fibroblastelor şi sinteza de colagen.

- mastocite cu triptază, chimază (MC_{TC}), carboxipeptidază şi catepsină G predominante în piele, submucoasa gastrointestinală în apropierea vaselor de sânge. Au funcție reparatorie tisulară, răspund la alergeni, C_{5a} şi opiacee, secretă cantități mari de Il-4 şi Il-13 (cele localizate în piele eliberează

cantități mari de PGD_2 și reduse de LTC4) nu sunt inhibate de cromoglicat. MC_{TC} nu sunt asociate sistemului imun, numărul lor nu este influențat de alergii, parazitoze sau imunodeficiențe. Chimaza este o protează monomerică codată pe cromozomul 14, care degradează matricea extracelulară, activează enzima de conversie a angiotensinei, reduce adeziunea celulelor T, activează Il-1β, degradează Il-4, eliberează factorul celulei stem legat de membrane, activează secreția de mucus.

Activarea mastocitelor

Activările mastocitului dependente de IgE sunt caracteristice atopiei; în alte circumstanțe se pot produce independent de mecanismul IgE (24,25,26).

- activări dependente de IgE:
  - = prin legarea alergenului sensibilizant la IgE specifice fixate pe receptorii FcεRI, a superantigenilor și a autoanticorpilor la IgE fixate pe receptorii specifici, activare amplificată de Il-4 și Il-13. Eliberarea mediatorilor mastocitari este dependentă de influxul ionilor de calciu prin canalele selective, modulată de ioni de potasiu. Legarea formei monomerice a IgE la receptorii FcεRI, facilitată (posibil) de o agregare a acestor receptori și de prezența IgE liberă, inițiază influx de calciu și evenimente intracelulare asemănătoare celor declanșate de legarea formei tetramerice a IgE. Acest mecanism de activare dependent de IgE liber favorizează activarea mastocitelor în absența expunerii acute la Ag.
  - = activarea dependentă de IgE a mastocitelor prin superantigeni: superantigeni ai stafilococului, proteine eliberate din ficatul afectat de virusurile hepatitice A, B, C și E, proteina gp120 a HIV-1
  - = activare dependentă de IgE prin legarea autoanticorpilor anti IgE
- activare independentă de IgE, datorată numeroșilor receptori membranari și sub efectul unor activatori direcți: produși bacterieni, virali, parazitari (preluați prin TLR), IgG, lanțuri libere de imunoglobuline, anafilatoxină, ionofori de calciu, proteine din granulele eozinofilului, LTD4, proteaze (inclusiv triptaza), citokine (SCF, TNFα, IFNγ, Il-33, TSLP), adenozină, chemokine, diverse peptide, produși de degradare ai complementului (exemplu C5a), substanța P, morfina, aspirina, poluanți, agenți ocupaționali, stimuli fizici (hiperosmolaritate). De asemenea, mastocitul se poate activa prin semnale celulă-celulă (de exemplu cooperare cu celule musculare și fibroblaste din căile aeriene).

Mastocitul activat eliberează mediatori (11):

- mediatori preformați, stocați în granule legate ionic la matricea de proteoglicani: histamină, proteaze neutre, heparină (cu rol de stabilizator al

Scanned with OKEN Scanner

triptazei), citokine, hidrolaze; granulele sunt eliberate rapid din mastocitul activat prin proces de exocitoză

- mediatori sintetizați de novo în mastocitul activat: derivați din acidul arahidonic membranar, care este metabolizat de ciclooxigenază în PG (cea mai importantă fiind PGD2) şi de lipooxigenază (cele mai importante fiind sulfidolipidele, leucotrienele - LTC4 şi derivații ei LTD4, LTE4) implicate în inflamație ca efectori şi amplificatori

- citokine şi chemokine: Il-4,Il-13, GM-SCF, citokine amplificatoare ale inflamației (TNFα şi Il-6), citokine ale remodelării (TGF, factorul de creştere al endoteliului vascular), chemokine şi liganzi (constitutive sau stimulate) din familia CC. Mastocitul este o sursă importantă de TNFα în plămânul astmaticului. Activitatea receptorului FcεRI este amplificată de Il-4 şi IgE. Mediatorii mastocitari eliberați sunt efectori importanți ai răspunsului alergic în astmul bronşic, rinoconjunctivita alergică, anafilaxie, urticarie. TNFα eliberat declanşează migrarea celulelor dendritice şi împreună cu Il-4 amplifică cooperarea celulelor dendritice cu LTh0, urmată de comutarea către fenotip LTh2; Il-13 participă la comutarea LB către plasmocite secretoare de IgE.

Heterogenitatea mastocitelor cuprinde mai multe arii privind: diferențe ultrastructurale, diferențe în localizarea tisulară şi în conținutul în mediatori, în răspunsul la activatori imunologici sau non-imunologici şi heterogenitate funcțională (pot fi pro-inflamatoare, antiinflamatoare şi imunosupresive). A fost evidențiată o heterogenitate marcată a mastocitelor intratisulare în acelaşi organ (27).

Plasticitatea genelor mastocitului facilitează mutații activatoare sau proliferări clonale, cauze de boli primare mastocitare (mastocitoze). Mutațiile (confirmate la aproximativ 1/3 din cazuri) genei D816V, activatoare a genei c-kit (factor de creştere a mastocitului) provoacă mastocitoză cutanată la copilul mic (urticarie pigmentată, mastocitom), iar la adult se poate asocia cu mutații ale unor oncogene.

Duplicația alelică (transmisă autosomal dominant) a TPSAB1 (gena chemotriptazei) este însoțită de valori mari ale triptazemiei bazale şi suferință multisistemică (gastrointestinală, cutanată, circulatorie, musculo-scheletală) (28).

Rămâne o enigmă dacă aceste aspecte sunt legate de o plasticitate a celulei sau de heterogenitate înnăscută a populației de mastocite. În cordonul ombilical a fost evidențiată o populație omogenă de mastocite cu răspunsuri specifice de stimul. Astfel, nu poate fi exclusă ipoteza unor modificări fenotipice induse de diverse boli (Gali J. 2008 citat de 10).

Scanned with OKEN Scanner

La nou-născut şi copil, disfuncţiile mastocitului se asociază în: boli parazitare, boli inflamatorii intestinale, astm bronşic şi în boli provocate de hipoxie şi/sau remodelări vasculare (retinopatia prematurului, encefalopatia hipoxic-ischemică, displazia bronho-pulmonară, sindromul morţii subite prin anafilaxie, anevrisme cerebrale şi aortice, neovascularizaţii tumorale) (26).

Bazofilul

Se formează din precursor pluripotent (celulă stem) din măduva hematopoetică (diferenţiere stimulată de Il-13) şi este eliberat în circulaţie ca celulă matură (reprezentând sub 2% din totalul leucocitelor circulante). Migrarea din circulaţie în ţesut este facilitată de molecule specifice sintetizate de bazofil: selectine, integrine, molecule intracelulare de adeziune şi membri aparţinând familiei imunoglobulinelor. Liganzii pentru molecule de adeziune sunt exprimaţi de endoteliul vascular şi infiltrează selectiv diverse ţesuturi, mai ales pielea, nasul şi plămânul. Supravieţuirea şi activarea bazofilelor mature este asigurată de Il-3 (din sursă proprie şi din alte celule), pentru care bazofilul deţine receptorul CD123; TGFβ amplifică efectele Il-3.

Bazofilele se deosebesc de mastocite prin nucleul bilobat (cu deosebiri ultrastructurale), constituenţii granulelor, expresia markerilor de suprafaţă c-kit, FcεRI (29).

Receptorii FcεRI leagă IgE în prezenţa moleculelor co-stimulatoare CD80, CD86, şi, după activare, determină eliberarea de histamină, proteaze (altele decât cele mastocitare), Il-4, Il-13, Il-25 şi răspund la stimularea cu TSLP. Receptorii FcεRI (între 5000-1 milion/celulă) sunt corelaţi cu concentraţia serică a IgE. Receptorii CD32α şi CD2β (variante ale FcεRII) leagă IgG2, IgG3, IgG4, crescând astfel eficacitatea imunoterapiei specifice.

Eliberarea mediatorilor este modulată de concentraţia de alergen: la concentraţii mari se eliberează în timp scurt (minute) histamină, LTC4 şi creşte expresia moleculelor specifice bazofilului activat; la concentraţii joase determină în câteva ore eliberare crescută de Il-4 şi Il-13 (procese stimulate de Il-3).

Alţi receptori identificaţi pe suprafaţa bazofilelor (date sistematizate de 30):

- receptori pentru interleukine: Il-2, Il-4, Il-5, Il-8, Il-31, Il-33, GM-CSF, IFNγ, TNF, factor de creştere nervoasă
- receptori pentru chemokine: mai abundenţi pentru familia CC (CCR2, CCR3), proteina chemotactică a monocitelor, RANTES, eotaxina-1 (CCL11), eotaxina-2 (CCL24), eotaxina-3 (CCL26) şi CXCR4 pentru factorul derivat din celule stromale (implicat în chemotaxia şi eliberarea de mediatori din bazofil

Scanned with OKEN Scanner

- receptori asociați imunității înnăscute: pentru complement, toll-like (TLR1, 2, 4, 6, 9, NODZ), martori pentru participarea bazofilelor în apărarea antibacteriană, antivirală, antiparazitară.

Bazofilul exprimă ***ligand*** pentru CD40 (CD40L) care interacționează cu CD40 de pe suprafața LB, participând astfel la comutarea către LB secretor de IgE (Gauchat JF şi colab, 1993 citat de 30).

Moleculele „markeri de activare a bazofilelor" CD63 şi CD203c se exprimă semnificativ pe membrană în prezența alergenului specific (eveniment care stă la baza testului de activare a bazofilelor – semnificativ mai ales în diagnosticul alergiei alimentare). CD63 în bazofilul nestimulat se găseşte în granule citoplasmatice şi este exprimat la suprafață în câteva minute după expunerea la alergenul specific (după activare dependentă de IgE). CD203c este exprimat constitutiv pe membrana bazofilului. Totuşi şi alte substanțe degranulante ale bazofilului pot creşte expresia markerului CD63.

Bazofilele pot funcționa ca celule prezentatoare de antigen care induc diferențierea LTh2 (sub influența Il-4). Sunt celule inițiatoare, dar şi amplificatoare ale reacției alergice Th2, acumulându-se în țesuturi mai ales în faza tardivă a răspunsului alergic. Pot fi activate pe căi independente de IgE: complement, peptide bacteriene, virale, molecule din paraziți (11).

Studiile clasice de imuno-histo-chimie au confirmat prezența bazofilelor în număr semnificativ crescut în plămânii decedaților de astm bronşic sever, în pielea afectată de urticarie cronică idiopatică şi în dermatita atopică (31).

Monocitele şi macrofagele

Monocitele derivă din celula stem hematopoetică din care se diferențiază progresiv, înscriindu-se pe două căi: în prezența ligandului Flt3 ca precursor comun al celulelor dendritice (CD) şi în prezența ligandului M-CSF ca precursor al monocitului; stadiile de maturizare ale monocitului sunt: promonoblast, promonocit şi monocit circulant.

Prin citometria de flux se disting: monocite clasice ($CD14^{high}CD16^{low}$), eliberate direct din măduvă, reprezentând 80-95% din totalul monocitelor circulante; monocite santinelă ($CD14^{dim}CD16^{high}$) şi populația intermediară ($CD16^{high}CD14^{low}$) reprezentând 2-11% în circulație (32).

Monocitele clasice sunt recrutate în focare de inflamație prin intervenția CCL2 şi CC5, participă la fagocitoză, angiogeneză şi alte funcții dependente de stimulii locali.

Monocitele intermediare aduse în focarul de inflamație de citokinele CX_3CL1 şi CCL3 (eliberate de țesutul lezat) produc Il-1β, TNFα şi pot avea rol în prezentarea Ag.

Scanned with OKEN Scanner

Macrofagele, după ipoteza clasică a sistemului mononuclear-macrofagic, derivă (sub influența GM-CSF) din monocite circulante preluate de țesuturi, unde se diferențiază sub influența factorului de stimulare a coloniilor de macrofage, dobândind trăsături morfologice, histochimice şi funcționale distincte ca macrofage tisulare. În această categorie au fost propuse CD din piele, intestin, celulele Kupffer din ficat, macrofagele alveolare din plămâni (Thomas E.D. 1976, Hume D.A. 1983, citați de 11).

Cercetări recente afirmă că macrofagele derivă din precursori embrionici, monocite din ficatul fetal, se autoreplică in situ în diferite țesuturi păstrând trăsături structurale şi funcționale comune, dar şi adoptate în funcție de țesut. Macrofagele dovedesc o mare plasticitate şi potențial de activare rapidă sub influența stimulilor locali (33).

Citokinele produse de fagocitele mononucleare au rol important în inițierea răspunsurilor inflamatorii şi a răspunsului la infecții (Tabel II).

Tabel II. Acțiunea citokinelor derivate din fagocitele mononucleare (adaptat după 34)

Organe şi sisteme afectate	Citokine efectoare	Simptome / perturbări imuno-histochimice
Oase – articulații	Il-1, IFNγ, TNFα	Activarea şi proliferarea osteoclastelor Depozitarea de colagen Proliferare sinoviocite
Vase de sânge	Il-1, Il-18, IFNγ	↑ adeziunea leucocitelor (↑ expresia ICAM-1, E-selectinei) ↑ permeabilitatea vasculară
Fibroblaste şi epitelii	Il-1, Il-6, TNFα, IFNα	↑ expresiei ICAM * ↑ producției de citokine ↑ metabolismului acidului arahidonic
Sistem muscular	Il-1, IFNα, TNFα	↑ catabolismului
Ficat	Il-1, Il-16	Sindrom biologic inflamator acut **
SNC	Il-1, IFNα, TNFα	Anorexie, febră, letargie

*moleculă intercelulară de adeziune

**sindrom biologic inflamator acut: hepatocitoliză, reactanți de fază acută

În focare de infecție microbiană sub influența LPS şi IFNγ se diferențiază linia de macrofage activate clasic denumite M1 (factor de

Scanned with OKEN Scanner

transcripție nucleară STAT1) şi exprimă markerii CD86, CD80, Il-1R, TLR-4. Produc citokine pro-inflamatorii Il-1β, Il-6, TNFα, eliberează produşi ai metabolismului oxidativ şi promovează răspunsul LTh1.

În inflamația alergică sau infestarea helmintică, din macrofagele tisulare în repaus derivă macrofagele M2, care au ca factor de transcripție nucleară STAT6. Prin activare alternativă în prezența Il-4, Il-13 devin secretoare de Il-10 şi factori de creştere (TGFβ, VEGF, PDGF). Dependent de context, M2 au rol anti-inflamator în reparații tisulare sau fibroză.

Celulele limfoide înnăscute (ILC) constituie o familie puțin numeroasă de limfocite lipsite de receptori specifici LT sau LB pentru antigeni, rezidente în barierele mucoase (respiratorie, intestinală şi piele), nu exprimă markerii limfocitelor mature (CD3, CD4, CD16, CD20 şi CD56).

Derivă dintr-un progenitor limfoid comun (CD34+), exprimând pe membrană predominant markeri ai celulei stem. Activate de produşi microbieni, citokine şi mediatori lipidici produşi de celulele epiteliale, stromale şi mieloide, răspund prin modificarea factorilor de transcripție nucleară, secreție de citokine şi alți mediatori. Sunt considerate ca echivalențe înnăscute (pornind de la acelaşi precursor) a 3 linii de LT helper: LTh1, LTh2, LTh17. ILC au o mare plasticitate şi heterogenitate (Tabel III) (35).

Tabel III. Caracteristici ale subtipurilor de celule limfoide înnăscute (ILC)

	ILC1	ILC2	ILC3
Factori de transcripție nucleară	T-bet	GATA3 RORα	RORγt
Activatori	Il-12, Il-18	Il-25, Il-33, TSLP	Il-1β, Il-23, AhRL
Citokine secretate	IFNγ	Il-4, Il-5, Il-9, Il-13	Il-17A, Il-17F, Il22, GM-CSF, TNFα

Grupul 1 (ILC1) (împărțit în 4 subgrupe pe baza localizării şi funcției) este prezent (în condiții normale) în număr redus în derm, plămân, ficat şi intestin. Produc IFNγ, sunt non-citotoxice şi sunt activate de macrofage şi citokine derivate din CD (Il-12, Il-18). Numărul lor creşte în infecții acute virale şi bacteriene; în inflamațiile cronice, mediate LTh1, numărul ILC1 rămâne crescut mult timp (36).

Grupul 2 (ILC2) a fost izolat la om în parenchimul pulmonar, în polipii nazali şi, în număr mic, în sângele periferic; prezintă receptor CRTh2.

Scanned with OKEN Scanner

Stimulate prin interacțiune directă cu LTh2 sau de mediatorii eliberați din celulele epiteliale şi de PGD2, secretă Il-5, Il-13, Il-9 şi, în anumite condiții, Il-4. Numărul lor creşte în parazitoze şi în inflamații alergice. Prin interacțiune directă cu celulele mieloide şi cu Th2, ILC2 eliberează citokine, produc acumulare de mastocite, eozinofile şi stimulează producerea de mucus (37).

Grupul 3 (ILC3) este un grup heterogen rezident în țesuturi, cuprinzând celule limfoide inductoare din țesut (LTi) şi două subseturi caracterizate prin receptori de citotoxicitate naturală NKp44$^+$ şi NKp44$^-$ (stimulate de Il-1β şi Il-2β): secretă Il-17A, Il-7F, Il-22, GM-SCF, TNFα.

IlC3 răspund la diverse semnale din țesuturi, înscriindu-se între mecanismele de apărare față de patogeni şi în dobândirea stării de toleranță imunologică. În leziuni din psoriazis şi boală inflamatorie intestinală a fost evidențiată acumulare de ILC3 (38).

În rinita alergică populația ILC2 devine reprezentativă în infecții virale, activarea şi proliferarea fiind provocate de citokinele eliberate de epiteliul lezat (Il-33, TSLP, Il-25). În acutizări (prin infecții virale sau expunere la alergeni) ILC2 sunt activate de cisteinil leucotriene şi PGD2 descărcate din mastocite; după provocarea nazală cu Ag, numărul ILC2 secretoare de Il-13 creşte în sângele periferic (39).

În astmul bronşic alergic, în forma severă de astm eozinofilic, după provocarea cu Ag la adulți şi copii, apar în spută (în număr crescut) IlC2 (CD34$^+$, non T) conținând Il-5 şi Il-13; numărul este proporțional cu severitatea astmului bronşic alergic (LTh2^{high}). În infecțiile virale, cauză de exacerbări şi agravări ale astmului bronşic, implicarea patogenetică a ILC2 s-a dovedit corelată cu valorile Il-33 eliberată de epiteliul lezat (date experimentale citate de 37).

În dermatita atopică numărul ILC2 creşte concomitent cu acumularea de Il-4, Il-13; de menționat că în derm ILC sunt mai bine reprezentate decât în alte țesuturi, majoritare fiind ILC2 care exprimă amphiregulin, implicate în procese reparatorii. La bolnavii cu mutații ale filaggrinei, expresia scăzută a E-cadherin se însoțeşte de creşterea Il-1β şi a numărului de ILC2, recrutate şi activate de Il-4 şi de PGD2 secretate de numeroasele bazofile şi mastocite acumulate în pielea lezată (39).

Numeroase studii clinice au dovedit că participarea ILC2 în inflamația alergică poate fi redusă de măsurile terapeutice cunoscute care influențează celulele şi mediatorii LTh2: corticoterapia, imunoterapia specifică, antagoniştii leucotrienelor şi ai receptorilor LTh2, anticorpii monoclonali anti Il-5 şi anti-receptor Il-5, anti Il-4 şi alte tratamente anti-mediatori (37).

Scanned with OKEN Scanner

Neutrofilul

Se diferențiază din progenitor medular, secvențial, proces reglat de factori de creştere (exemplu GM-CSF). În periferie neutrofilele circulă în sânge timp de 6-8 ore şi se retrag într-un pool marginal în țesuturi de unde sunt mobilizate ca răspuns la Il-8, LTB_4, PAF. Fiind componente cheie în apărarea imună înnăscută, sunt mobilizate în focare inflamatorii de diverse etiologii unde, odată activate, eliberează din granulele citoplasmatice produşi care facilitează o activitate antibacteriană puternică, dar având şi agresivitate tisulară: enzime proteolitice, radicali de oxigen, mediatori lipidici (LTB4, tromboxan A_2, PAF).

Implicația neutrofilului în bolile alergice a fost sugerată de neutrofilia căilor respiratorii (evidențiată în spută şi în țesut) cu o frecvență de 10-30% la adulți cu astm bronşic sever corticorezistent şi în aspergiloza bronhopulmonară alergică (40).

Neutrofilia căilor respiratorii din astmul bronşic (adulți şi copii) poate fi indusă de endotoxine, poluanți particulați, infecții bacteriene, virusuri, fumat, obezitate, dietă bogată în grăsimi şi săracă în antioxidanți, tratament îndelungat cu doze mari de corticosteroizi inhalați. Corticorezistența se poate instala prin reducerea expresiei receptorilor glucocorticoizilor în prezența infecției, activarea importantă a căilor inflamației, lipsa unor mecanisme protectoare anti-infecțioase şi antialergice (41).

Senzori ai sistemului imun înnăscut implicați în alergie

Receptori specializați pentru a distinge self de non-self situați în citoplasmă sau legați de membrane ale celulelor imune înnăscute, notați ca PRRs (patern recognition receptors):

- receptori legați de membrane: toll-like receptori (TLRs) şi C-typ lectin receptori (CLRs)
- receptori citoplasmatici induşi de acid retinoic [retinoic acid inducible gene I (RIG-1)-like] (RLR)
- receptori cu domeniu oligomerizat, legat de nucleu [nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors] (NLRs).

PRRs se împart în două categorii:

- receptori ai imunității înnăscute care recunosc direct componente ale patogenilor, distingând trăsături structurale conservate ale microbilor, denumite „patern" molecular asociat patogenilor (PAMPs)
- receptori de recunoaştere a componentelor „self" eliberate de celule distruse sau lezate (damage/danger-associated molecular patterns) (DAMPs) cu rol patogenetic în diverse boli.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii toll-like sunt localizați pe suprafața celulelor (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6) şi în endosomi (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9), având un domeniu transmembranar.

Proteinele familiei TLR sunt exprimate diferențiat pe macrofage, CD, LB, LT reg, celule epiteliale, interacționând direct cu patogeni şi particule străine la nivelul barierelor epiteliale. Lipopolizaharidul bacterian (LPS) provoacă creşterea permeabilității la nivelul joncțiunilor celulelor epiteliale proporțional cu prezența TLR4, amplificând captarea alergenilor. Experimental s-s dovedit că semnalul TLR4 declanşează răspunsul alergic numai când alergenul pătrunde pe cale nazală. Agonistul TLR4, monofosforil A, promovează răspunsul LTh1, LT reg şi comută LB de la sinteza de IgE la anticorpi blocanți de tip IgG (42).

Antagonizarea TLR poate manipula balanța LTh1/LTh2 sau funcția LTreg. Deşi legătura LTR-alergie nu este foarte bine descifrată, s-a constatat că adiționarea diferiților agonişti ai TLR amplifică rezultatul imunoterapiei specifice. Mutațiile genei TLR4 sunt factori de risc pentru astmul bronşic (43).

Receptorii lectinici tip C (CLRs) exprimați de multe celule, inclusiv macrofage şi CD, recunosc PAMPs derivați din microbi, fungi şi acarieni. Fiecare dintre cele 3 subfamilii ale CLRs intervin în alergie:

- Dectin-1 se asociază cu sensibilizarea fungică la bolnavi cu astm bronşic sever
- Dectin-2 are o expresie crescută în inflamația alergică mediată IgE provocată de acarieni
- receptori Mincle care recunosc glicolipide şi derivați de colesterol sulfatat din celulele epiteliale, ca antigeni self şi întrețin alergia cutanată.

Vaccinurile cu alergoizi care activează celule dendritice prin intermediul CLR promovează diferențierea şi proliferarea LT reg şi pot constitui o perspectivă în terapia alergiei la polen de iarbă şi la acarieni (44).

Familia LRL cuprinde acizi nucleici cu funcție de senzori RIG-I şi MDA5 care recunosc şi leagă virusuri (rinovirus, virus Sendai, virusul stomatitei veziculoase, virusul gripal). Mutațiile cu pierderea funcției genelor codante ale unor membri ai familiei LRL favorizează infecțiile virale recidivante la copilul mic, urmate de sensibilizarea alergică şi astm bronşic persistent la copil (45).

Familia NLRs, receptori localizați în citosol, cuprinde 5 subgrupe majore: NLRA, NLRB, NLRC, NLRP, NLRX; în total, în genomul uman au fost identificate 25 familii de gene codante.

NOD-1 şi NOD-2, membri NLR aparținând subfamiliei NLRC, au rol în determinarea susceptibilității şi a exacerbărilor alergiei. NOD-2 pro-

Scanned with OKEN Scanner

movează expresia TSLP, ligandului Ox40, Il-25, determinând supresia LT reg şi inducția celulelor secretoare de Il-4 prin intermediul TSLP. Polimorfismele NOD-1 şi NOD-2 se asociază cu astmul bronşic şi alte boli atopice la copii şi cu dezvoltarea proceselor inflamatorii în căile respiratorii (46).

Subgrupul NLRP sesizează şi răspunde la patogeni şi la leziuni celulare; NLRP3, membru al acestui subgrup (format prin activare mitocondrială şi lisosomală), a fost asociat cu persistența şi agravarea bolilor alergice; inițiază producerea de Il-1β, interleukină implicată în diferențierea LTh17 şi dezvoltarea inflamației neutrofilice. Asocierea patogenetică Th2-Th17 se exprimă clinic prin astm bronşic sever corticorezistent (47).

Mutațiile NLRP1 şi NLRP3 favorizează activarea inflamasomilor, proteine complexe multiple care agravează inflamațiile, îmbătrânirea, infecțiile şi moartea celulelor prin pyroptosis (diferită de apoptoză, fiind proces imunologic silențios) (48).

Alți receptori implicați în recunoaşterea şi apărarea antibacteriană (49):

- peptide antimicrobiene secretate de celule imune înnăscute (celule hematopoetice, celule epiteliale din piele, intestin, căi aeriene, tract urinar). Acestea sunt α şi β defensine, cathelicidina (LL-37), dermicidin. Recunosc membrane microbiene încărcate negativ. Activitatea antimicrobiană constă în opsonizare, liza patogenilor şi chemoatracția pentru celule imune în infecții bacteriene, fungice, virale.
- colectinele:
  = lectine, receptori secretați, care leagă manoză, proteinele surfactant A şi B. Lectina care leagă manoză opsonizează, activează complementul producând liză bacteriană, este chemoatractant şi activator al fagocitozei
  = surfactanții A şi B (cu multiple funcții antibacteriene şi antivirale) opsonizează, activează eliberarea de mediatori pro-inflamatori dar şi anti-inflamatori, favorizează bacterioliza şi fagocitoza. Recunosc o gamă de PAMPs: glicolipide şi alți compuşi lipidici, glicoproteine virale, proteine de ataşare şi fuziune virale
- pentraxine, reactanți de fază acută, secretați de celule cu toll-like receptori activați, leagă fosfolipide bacteriene şi fracțiuni C_{1q} a complementului, activează complementul şi opsonizează
- receptori secretați şi legați de membrană (CD14, proteine de legare a LPS, MD-2) recunosc endotoxina bacteriană şi activează ca semnalizatori ai TLR4 (CD14 şi proteina de legare a LPS) şi co-receptor al TLR4 (MD-2).

Chemokinele (citokine chemotactice)

Sunt semnale care direcționează leucocitele către țesutul agresionat. Se împart în patru familii codate de loci cromozomiali diferiți (11):

Scanned with OKEN Scanner

- familia CXC cu 17 membri, Cr 4q12-21 şi 10q11, chemoatractanţi pentru neutrofile şi limfocite

- familia CC cu 28 membri, Cr 17q11-32, 16q13, 9p13, chemoatractanţi pentru macrofage, eozinofile, bazofile, monocite, celule dendritice, limfocite

- familia C cu membri XC1 şi XC2, Cr 1q23

- familia CX3C Cr 16q13

Au fost identificate aproximativ 47 chemokine (cele mai bine studiate fiind familiile CXC şi CC) care interacţionează cu 22 receptori tipici specifici, constituind o subfamilie din marea familie a receptorilor transmembranari cuplaţi cu proteina G (aproximativ 1000 membri).

Receptorii chemokinelor pe unele celule sunt exprimaţi constitutiv (de exemplu CCR1 şi CCR2 pe monocite), pe alte celule (limfocite) aceiaşi receptori se exprimă după stimularea cu Il-2. Activitatea receptorilor pentru chemokine pe anumite celule este modulată de interleukine, iar profilul lor membranar poate fi schimbat sub anumiţi stimuli.

În altă variantă, chemokinele se leagă la proteoglicani sulfataţi prezenţi pe suprafaţa celulelor sau în matricea extracelulară (receptori atipici). Acest proces facilitează integral mişcarea celulară (de exemplu mişcarea CD din piele către ganglionii limfatici) (50).

Frecvent o singură celulă (leucocit) exprimă multipli receptori pentru chemokine şi, pe de altă parte, mai multe chemokine se pot lega la acelaşi receptor care poate dezvolta semnale multiple. Interacţiunea chemokină-receptor, prin intervenţia unui ligant specific fiecărei chemokine, este urmată de internalizarea receptorului; acest mecanism este diferit de cel al chemotaxiei (51).

Din punct de vedere funcţional chemokinele se împart în (52):

- chemokine inflamatorii produse de celule rezidente în ţesuturi lezate sau infectate, sau de leucocite activate; aceste chemokine se adresează celulelor sistemului imun adaptativ şi celor ale sistemului imun înnăscut

- chemokine homeostatice, produse constitutiv, care supraveghează embriogeneza, hematopoeza, localizările şi interrelaţiile celulelor sistemului imun.

În alergie, infiltratul inflamator cuprinde celule al căror trafic a fost asigurat de receptorii chemoatractanţi cu care sunt echipate limfocitele T şi B. Antigenul specific cunoscut ajuns în ganglionii limfatici provoacă activarea şi diferenţierea LT, proces urmat de proliferarea LB şi formarea plasmocitelor. Limfocitele T şi B diferenţiate dobândesc noi receptori pentru chemokine şi devin capabile să populeze ţesuturile periferice inflamate,

Scanned with OKEN Scanner

proces dirijat de chemokinele țesutului. Pentru formarea infiltratului inflamator în alergie la om cele mai importante sunt (51):

- CCR4 (liganzi CCL17 şi CCL22), CCR8 (liganzi CCL1 şi CCL18) care recrutează LTh2
- CCR3 (liganzi CCL11 şi CCL26) care recrutează eozinofile şi bazofile

Chemokinele reglează funcția leucocitelor ca efectori ai inflamației prin (11,53):

- chemoatracția datorată chemokinelor în colaborare cu interleukinele promovează traficul leucocitelor şi acumularea în infiltratul inflamator
- activarea metabolismului în leucocitele acumulate în focarul inflamator, însoțită de creşterea aviditătii integrinelor pentru moleculele lor de adeziune, favorizează exocitoza granulelor cu mediatori
- reglarea hematopoezei prin determinarea chemotaxiei progenitorilor, stimularea sau supresia proliferărilor şi diferențierilor celulare şi mobilizarea către sângele periferic. Chemokina derivată din celulele stromale medulare (SDF-1), implicată în mielopoeză, este determinantă pentru diferențierea LB.
- modularea răspunsurilor LT este posibilă datorită numărului mare şi dinamicii receptorilor pentru chemokine în timpul maturizării, diferențierii şi a traficului LT naive în ganglionii limfatici. Aici apar receptorii pentru chemokine inflamatorii al căror profil este diferit în funcție de natura inflamației.

În inflamația alergică domină LTh2 care exprimă receptori CCR4 şi CCR8, deosebindu-se de LTh17 cu receptori pentru CCR6 şi de LTh1 cu receptori pentru CCR3, CCR4, CCR8. La rândul lor, limfocitele T helper secretă chemokine cu profil diferit. Celulele dendritice pot influența diferențiat (în funcție de țesut) prezența şi secreția de citokine elaborate de LT.

Limfocitul T (LT)

Limfocitele T şi B sunt celule efectoare cheie în imunitatea adaptativă.

Progenitorii LT din măduva hematogenă migrează în timus, unde se dezvoltă dobândind un receptor (TCR) format din 2 lanțuri polipeptidice α/β cu 3 componente funcționale: de legare a Ag (variabilă), componenta constantă şi componenta de ancorare la membrana celulară, care pătrunde transmembranar şi se termină intracitoplasmatic. În timpul dezvoltării, rearanjamentele receptorului creează domeniul pentru legare a unui Ag. Printr-un proces de selecție pozitivă LT mature, programate să recunoască o mare varietate de Ag non-self, sunt trimise în circulație ca LT native.

Prezența co-receptorilor CD4+ şi CD8+ diferențiază LT în două populații efectoare implicate diferit în răspunsul imun adaptativ şi o populație modulatoare (LT reglatoare).

Scanned with OKEN Scanner

LTCD4+ a fost denumit helper (LTh) deoarece activează şi direcţionează alte celule imune (Murphy 2017 citat de 54). Recrutarea lor în ganglionii limfatici este facilitată de legarea L-selectinei exprimată de LTCD4+ naive şi moleculele de legare a endoteliului venulelor (prin care au pătruns) cu participarea unui sistem de fixare format din: chemokina ligand CCL21 (produsă de celulele endoteliale şi de celule stromale din ţesutul limfoid) şi receptorul CCR7 situat pe LT naive (54).

În ţesutul limfoid periferic LTCD4+ naive preiau Ag prin contact celulă-celulă. TCR însoţit de moleculele sale co-stimulatoare recunoaşte moleculele MHC clasa I sau II (specializate) şi semnalele co-stimulatoare ale celulelor prezentatoare de antigen (CPA). Celulele naive devin active şi produc Il-2 (factor de creştere autocrin). MHC clasa I mediază prezentarea peptidelor antigenice recunoscute de LT citotoxice, LT supresoare şi unele LT care exprimă CD8. MHC clasa II mediază prezentarea unor epitopi ai antigenilor recunoscuţi de LT helper cu marker CD4+ şi unele dintre LTreg.

LTCD4+ recunosc antigeni asociaţi cu MHC clasa II exprimate de celule dendritice, limfocite B, macrofage şi sunt dominante în desfăşurarea răspunsului imun. LTCD8 recunosc MHC clasa I prezente pe suprafaţa tuturor celulelor nucleate şi prezintă molecule derivate din antigeni intracelulari. LTreg. (CD4+/CD25+/FoxP3) secretă citokine reglatoare Il-10 şi TGFβ.

Preluarea Il-2 de către receptorul său specific Il-2R declanşează expansiunea clonală dirijată de:

- natura alergenului (derivat din patogen sau din Ag) şi particularităţile genetice înnăscute sau dobândite epigenetic ale răspunsului imun
- semnalele sistemului imun înnăscut
- activarea diferenţiată a factorilor de transcripţie în nucleul celulelor dendritice prezentatoare de Ag
- mediul citokinic (citokine de diferenţiere) realizat de CD activate, prezenţa unor liganzi de suprafaţă şi citokine provenite din alte surse
- compoziţia micromediului
- particularităţile genetice sau dobândite epigenetic ale răspunsului imun.

Limfocite Th tip 1 (LTh1), a cărui diferenţiere este indusă de Il-12 (produsă de celule prezentatoare de Ag, în special CD) este un subset de LTCD4+ care secretă citokine cu rol diferit: IFNγ, TNFβ, RANTES, TNFα, TGFβ, Il-12. Funcţii îndeplinite de citokinele LTh1 (55):

- Il-2, IFNγ (factor activator al macrofagului), limfotoxina TNFβ (factor de necroză tumorală β) şi Fas ligant activează apoptoza celulelor

Scanned with OKEN Scanner

epiteliale (cauză de leziuni eczematoase în dermatita atopică şi leziuni epiteliale în astmul bronşic)

- citokine care activează fagocitoza, producerea de anticorpi opsonizanți şi fixatori de complement, provocând eradicarea microorganismelor intracelulare (micobacterii)

- citokine şi alte molecule eliberate de LTh1 sensibilizate specific de alergen care contribuie la desfăşurarea răspunsului alergic şi la cronicizarea inflamației alergice (LTh1 şi LTh17 sunt componente principale ale infiltratului din leziunile alergice cronice).

Limfocitele Th tip 2 (LTh2) expansionează prin expunerea individului atopic sensibilizat la alergenii specifici. Direcționarea diferențierii LTh2 este efectuată de CD care prezintă peptidul alergenic, secretă CCl17 şi CCL22 şi Il-4, care are o contribuție importantă.

Cercetări recente au sugerat că Il-4 provine din altă sursă decât CD. Se consideră că bazofilele care exprimă FcεRI, MHC clasa II şi moleculele co-stimulatorii CD80/CD86 sunt recrutate în ganglionii limfatici şi eliberează Il-4 care induce diferențierea LTh2. Antagonizarea terapeutică a Il-4 adiționată la tratamentul comun ameliorează manifestările clinice în formele severe de astm bronşic (56).

Activarea LTh2 cu participarea Il-2 secretate de LT naive şi a Il-4 include activarea factorilor de transcripție nucleară GATA3, STAT6 implicați în diferențiere şi STAT5 implicat în producerea principalelor citokine Il-4 şi Il-13 care declanşează cooperări intercelulare finalizate cu sinteza de IgE. De asemenea, este sintetizată şi eliberată Il-5, care împreună cu Il-4, Il-9 şi Il-13 induc diferențierea şi proliferarea eozinofilelor şi participă la activarea mastocitelor.

Citokinele LTh2, Il-4 şi Il-13, citokine cu rol cheie, sunt produse şi de alte celule efectoare prezente în inflamația alergică.

LTh2 este efector principal în inflamația mediată IgE, în inflamația eozinofilică cronică şi în apărarea anti-helmintică (paraziți extracelulari).

Proliferarea dominantă a subsetului LTh2, reflectată de numărul crescut în periferie şi țesuturi, concomitent cu slaba reprezentare a LTreg sunt trăsături caracteristice atopiei (57).

Proliferarea LT în țesutul limfoid secundar este urmată de diferențiere după 4-5 zile. Se reduce expresia L-selectinei şi se dobândesc molecule de adeziune:

- VLA-4 (very late antigen 4) care leagă celula la endoteliul vascular în țesutul afectat de inflamație

Scanned with OKEN Scanner

- LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1) şi CD2 care facilitează legarea receptorului limfocitului T la celula țintă (sinapsa imunologică)

Concomitent se formează receptorii pentru chemokine specifici subtipurilor de LTh.

Din totalul LTCD4+ activate unele dispar prin mecanism de apoptoză, iar altele persistă ca LT cu memorie. Memoria este dobândită în primele 3 zile de la declanşarea răspunsului alergic sub influența semnalelor din partea TCR, dependent de nivelul co-stimulărilor (asigurat de celulele prezentatoare de Ag), sub efectul citokinelor inflamatorii şi a celor imunoreglatoare.

La copiii mari şi la adulți a fost dovedită existența LT cu memorie rezidente în țesuturi şi circulante, protectoare ale țesutului sănătos. În organele limfoide (splină, ganglioni limfatici) se găsesc LT cu memorie care răspund prin proliferare la provocarea cu alergenul sensibilizant, asigurând completarea continuă a pool-ului de limfocite circulante şi a celor rezidente în țesuturi (58).

Memoria CD4+ şi a CD8+ persistă în timp, menținându-se expresia markerilor de suprafață, funcțiile efectorii, abilitatea de migrare şi localizarea anatomică (54).

LTh17 se diferențiază din LTh0 sub influența TGFβ, Il-6, Il-13, Il-21, Il-23. Diferențierea şi producerea de citokine specifice LTh17 (Il-6, Il-8, Il-17A, Il-17F, Il-22, Il-26) este favorizată de inhibiția FoxP3 (59).

Familia de citokine Il-17 stimulează celulele epiteliale şi celulele prezentatoare de Ag pentru eliberare de chemokine, peptide antimicrobiene, citokine pro-inflamatorii, amplificând astfel răspunsul inflamator şi pe cel antimicrobian. Acționează ca factor de recrutare şi supraviețuire a macrofagelor şi mediază influxul cu PMN. În astmul experimental s-a dovedit că antagonizarea Il-17 reduce infiltrarea cu neutrofile şi favorizează amplificarea infiltrării eozinofilice.

LTCD4+ tip 9 (LTh9) sunt detectate în sângele periferic la bolnavi alergici, nu şi în condiții normale. Induc expansiune mastocitară mai puternic decât LTh2.

LT helper foliculare (LT_{fh}) sunt LTCD4+ secretoare de Il-21 şi Il-4 care susțin supraviețuirea limfocitului B. Sunt localizate în foliculii cu celule B ai ganglionilor limfatici. În mod particular prezența chemoreceptorului CXCR5 dirijează migrarea LT_{fh} către foliculii LB.

Repertoriul bogat al moleculelor de suprafață (CD40L, OX40, ICOS etc.) facilitează interacțiunea dintre LT_{fh} cu LB în centrii germinativi prin mecanism direct celulă-celulă şi prin intervenția Il-21 şi Il-4.

Scanned with OKEN Scanner

Prezența LT_{fh} susține supraviețuirea și diferențierea în plasmocite a LB și impactul patogenetic al LB în boli infecțioase (virale, bacteriene), autoimunități, imunodeficiențe, cancer. Rolul LT_{fh} în inițierea, progresia și cronicizarea bolilor alergice nu este încă bine precizat; rezultatele studiilor privind rolul agravant în producerea IgE sunt contradictorii (60).

Mutațiile care afectează producerea Il-21 și/sau a receptorului său specific se exprimă clinic asemănător imunodeficiențelor și se însoțesc de creșterea valorilor IgE (61).

Studii recente sugerează faptul că micromediul tisular poate influența trecerea LTh dintr-un fenotip în altul (după diferențiere) prin schimbarea dominației factorilor de transcripție nucleară. Limfocitul T reg poate dobândi fenotip GATA3+FoxP3+ în infecția virală sau fenotip LTh1-like în boli autoimune (54).

Limfocitele T reglatoare (LT reg) sunt o populație heterogenă din punct de vedere al originii, activității funcționale și statusul activării.

Diferențierea LTreg din LT naive este efectuată de CD sub influența diferitelor semnale: eliberate de celulele epiteliale, de flora microbiană, prezența acidului retinoic și un anumit context molecular care poate cuprinde Il-10, TGFβ, Il-35, granzyme B/A, AMPc, adenozina, CD39/CD73, CTLA-4/LAG-3, PD_1, HR_2 (62).

Deficitul numeric și funcțional al LTreg la naștere a fost asociat cu boli ulterioare (autoimune, eczema, astm, alergii). Depleția experimentală a LTreg și mutațiile genice la om se însoțesc de alergie severă.

Subseturi de LTreg (date sistematizate de 63).

• LT reg CD24+CD25+ naturale, derivate din timus, dependent de gena FoxP3, mențin în periferie factorul de transcripție nucleară FoxP3. Secretă Il-10 și TGFβ, exercitând un rol important în menținerea toleranței imunologice periferice în general și a self-toleranței (supresează activarea și expansiunea LT autoreactive). Activitatea supresivă este dependentă de CTLA-4 (moleculă proteică asociată limfocitului citotoxic), de Il-10 sau TGFβ (sau de ambele); TGFβ acționează prin legarea directă la receptorii tip II specifici, aflați pe celulele țintă.

Il-2 dirijează diferențierea, dezvoltarea în timus și funcția supresivă a LTreg naturale CD4+CD25+. Majoritatea acestui tip de LTreg naturale exprimă semnificativ CD25 ($CD25^{high}$) și numai o minoritate au un nivel redus ($CD25^{low}$).

• LTreg inductibile sau adaptative, secretoare de Il-10, derivă de novo în periferie din LTCD4+ stimulate de doze mici de alergen administrate oral (principiul imunoterapiei specifice orale), au același factor de transcripție și aceleași funcții imune supresive cu LTreg naturale.

Scanned with OKEN Scanner

Există un fenotip intermediar CD4+CD25-FoxP3- care poate fi indus prin diferențiere în CD4+CD25+FoxP3+.

• LTreg (FoxP3-) induse de stimularea antigenică, secretoare de Il-10 şi IFNγ, este un alt grup de LT reg implicate în toleranță periferică. Subgrupul LT reg tip 1 (LTreg1) secretor de Il-10, Il-5, IFNγ şi cantități mici de Il-2, au rol important în reglarea răspunsului la încărcătura mare antigenică din infecții şi inflamații severe.

• LT_H3, secretor de cantități mari de TGFβ, este generat preferențial după administrări orale de Ag.

Proprietatea imunosupresivă puternică a LTreg este conferită de combinația demetilării genei FoxP3 şi a regiunii responsive STAT5, ca şi de amplificarea expresiei FoxP3.

La naştere, LTreg naive (nLTreg) sunt reprezentate majoritar de populația LTCD4+FoxP3, în număr crescut, aspect dependent de durata gestației, modul naşterii, greutatea la naştere, sexul masculin. Numărul crescut persistă toată perioada de sugar. La unii copii s-a înregistrat scădere tranzitorie a numărului nLTreg după naştere naturală, asociindu-se ulterior cu apariția alergiei alimentare. Zhang Y şi colab (2016) au dovedit că la unii copii născuți natural, activitatea supresivă scăzută şi numărul scăzut al LTreg a favorizat alergia la ou, alte sensibilizări alimentare şi apariția dermatitei atopice (aspecte înregistrate la vârsta de 1 an) (64). Expunerea la stimulul inflamator reprezentat de naşterea naturală se însoțeşte de reducerea numărului nLTreg la copii cu risc de alergie alimentară (65).

LTreg au efecte supresive multiple, acționând ca factor limitant al releelor patogenetice ale răspunsului alergic (Fig.2).

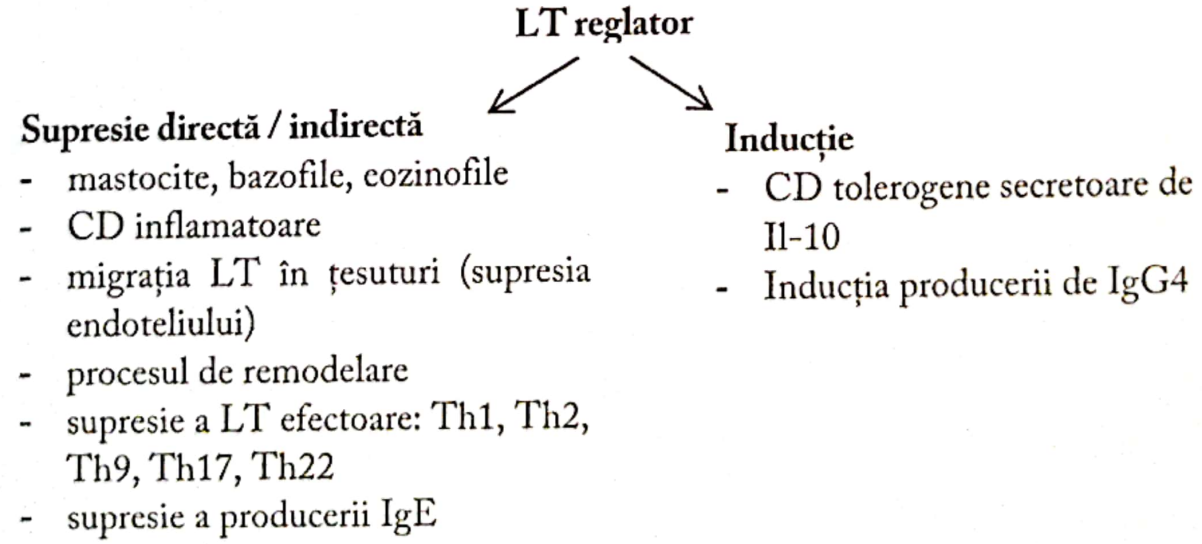


Fig. 2. Multiplele efecte supresive ale LTreg asupra răspunsului alergic şi a inflamației alergice (adaptat după 66)

Scanned with OKEN Scanner

Diferitele tipuri funcționale de LTreg exercită supresie prin 4 mecanisme majore: citokine inhibitoare, citoliză, perturbarea metabolismului sau prin acțiune asupra CD.

LTreg intervin în toată evoluția inflamației alergice (54,67,68):

- limitează inflamația neutrofilică mediată de LTh17
- supresează mastocitele, bazofilele şi eozinofilele şi remodelarea tisulară prin intervenția LT reg rezidente din țesut
- inhibă maturația CD şi reactivitatea LTh0 la Ag
- suprimă producerea de IgE şi induce secreție de IgG4
- intervin cu specificitate de țesut ca efectori ai toleranței imune periferice.

LTreg CD4+CD25+ este reglator al toleranței orale şi previne sensibilizarea față de alergeni din alimente. Copilul alergic la proteine din lapte de vacă, devenit tolerant, prezintă în sângele periferic creşterea numărului de LTreg CD4+CD25+ şi scăderea răspunsului proliferativ al bazofilelor la βlacto-globulină, pe măsura reducerii simptomelor clinice (69).

La non alergici, expunerea la doze mari de alergen este însoțită de răspuns prin IgG4 specific acompaniat de creşterea numărului LTreg secretoare de Il-10 (70).

LTreg CD4+CD25+ exprimă TLR-4,-5,-7,-8 şi răspunde la stimularea cu lipopolizaharid bacterian, intervenind astfel în reglarea relației sistemului imun-microbiom, probabil ca mecanism limitant al activărilor excesive ale sistemului imun înnăscut provocate de flora comensală. Această afirmație este argumentată de riscul imunopatologiei din deficiența FoxP3. Deficitul stimulării microbiene în excesul de igienă provoacă hipofuncția LTreg (argumentând ipoteza igienei) (63).

Supresia răspunsului la provocarea cu alergen, obținută prin imunoterapie specifică, a fost asociată cu expansiunea LTCD4+CD25+ şi nivelele crescute ale Il-10 şi TGFβ.

Corticosteroizii suprareglează expresia FoxP3 şi promovează proliferarea şi funcția LTreg (concomitent cu a macrofagelor), crescând nivelul Il-10.

Încă din 2004, Akdis M. a afirmat că răspunsul imun normal şi cel din alergii depinde de balanța sensibilă între LTr1 specifice de alergen şi LTh2. Bolnavii cu mutații ale genei FoxP3 lipsiți de celule CD4+CD25+ prezintă dereglări imune severe însoțite de poliendocrinopatii, alergie alimentară şi hiper IgE (10).

Limfocitele TCD8+ pot fi polarizate în subseturi. Tipul 1 producător de IFNγ şi limfotoxină este activat de infecții virale. Tipul 2 în prezența Il-4 produce Il-4, Il-5 şi Il-13; subtipul 2s prezintă citotoxicitate, stimulează recrutarea de eozinofile, producerea de IgE şi agravează hiperreactivitatea

Scanned with OKEN Scanner

bronşică (studii experimentale). Numărul crescut de LTCD8 tisulare şi periferice în dermatita atopică şi în mucoasa căilor respiratorii din astmul atopic s-a însoţit de exacerbări severe; declinul progresiv al funcţiei respiratorii şi decesul au fost corelate cu infecţii (recente sau cronice), frecvent virale (71).

Celulele γ/ δ sunt o variantă de limfocite T, o punte între răspunsul imun înnăscut şi cel adaptativ, care reacţionează la molecule non peptidice, bacterii neprocesate, agenţi din mediu (lipide din micobacterii) şi la molecule ale şocului termic (72).

Sunt localizate în ţesutul limfoid şi intraepitelial (piele, mucoase). Receptorul γ/δ recunoaşte direct antigenul, nu cel prezentat de moleculele MHC.

Celulele γ/δ secretă chemokine care contribuie la formarea infiltratului inflamator, citokine pe care le eliberează ca răspuns la patogeni LTh1 sau LTh2 şi Il-4, Il-5, Il-15, a căror valoare creşte în căile respiratorii astmatice după provocarea cu Ag.

Celule T „natural killer" (NKT) sunt componente ale sistemului imun înnăscut cu acţiune nespecifică, care prezintă receptori α/β pentru antigeni. Intervin benefic în apărarea antivirală prin eliberarea IFNγ din granulele citotoxice (în faza precoce a infecţiei) şi prin FasL, care contribuie la apoptoza celulelor infectate. Acţionează ca supresoare a inflamaţiei LTh2 declanşată sau agravată de infecţia cu virus respirator sincitial. Pe de altă parte, prin capacitatea de a produce Il-5 intervin ca efector în inflamaţia eozinofilică (73).

INKT (invariant NKT) sunt celule NKT cu număr redus de receptori ai LT care răspund la antigenii glicolipidici prin eliberare de Il-4, Il-10, Il-17A, IFNγ. INKT pot facilita sensibilizarea la Ag intervenind şi ulterior ca modulator al răspunsului Th2. Astfel, activează precoce răspunsul imun înnăscut, promovează sinteza de IgE, influenţează diferenţierea LT în tractul respirator şi contribuie la hiperreactivitatea bronşică. Sunt activate de Aspergillus fumigatus.

Limfocitul B (LB)

Se diferenţiază într-un compartiment al măduvei hematogene trecând prin stadiile: celule pre B → celule B imature (care se găsesc în măduvă şi în circulaţie) → B mature naive → B activate (cu memorie) → B secretoare de Ac (plasmocite). LB din ultimele 3 stadii se găsesc în circulaţia periferică; în viaţa fetală maturizarea are loc în ficat. Diferenţierea şi maturizarea sunt însoţite de rearanjamente ale genelor codante ale lanţurilor uşoare şi grele ale imunoglobulinelor. Totodată debutează şi sinteza de imunoglobuline (proces independent de Ag), astfel că LB matur exprimă concomitent IgM şi IgD.

Scanned with OKEN Scanner

Următoarele etape ale diferențierii LB mature (IgM+/IgD+) au loc în periferie dirijate de Ag rezultând LB secretoare de Ac şi LB cu memorie (cu durată lungă de viață).

Comutarea izotipului implică rearanjamente ale genelor lanțurilor grele ale imunoglobulinelor şi modificări ADN, controlate de LT, finalizate cu dobândirea transcripției subclaselor de IgA, IgG, IgE, cu specificitate de antigen (74).

Activarea şi maturizarea este promovată de Il-2. Producerea de IgE este reglată de Il-4, Il-13 şi amplificată de Il-9. Specificitatea de Ag este dobândită majoritar în ganglionii limfatici şi în alte localizări ca țesutul limfatic asociat intestinului, epitelii (în condiții patologice).

LB care exprimă molecule MHC clasa II pot funcționa ca celule prezentatoare de Ag, promovând activarea LTh2 (11,75).

Limfocitele B reglatoare (LBreg) sunt capabile să secrete Il-10 şi să reducă inflamația alergică severă. Subiecții alergici la proteine din laptele de vacă prezintă un număr redus de limfocite producătoare de Il-10 (CD5+) comparativ cu martori sănătoşi.

Aprofundarea studiilor privind capacitatea LB de reglator limitant în cascada alergică a dus la identificarea şi a altor subseturi cu mecanism de control diferit de intervenția Il-10. Subsetul de LB reglatoare derivă probabil din progenitori diferiți sub semnale diferite (76)(Fig. 3).

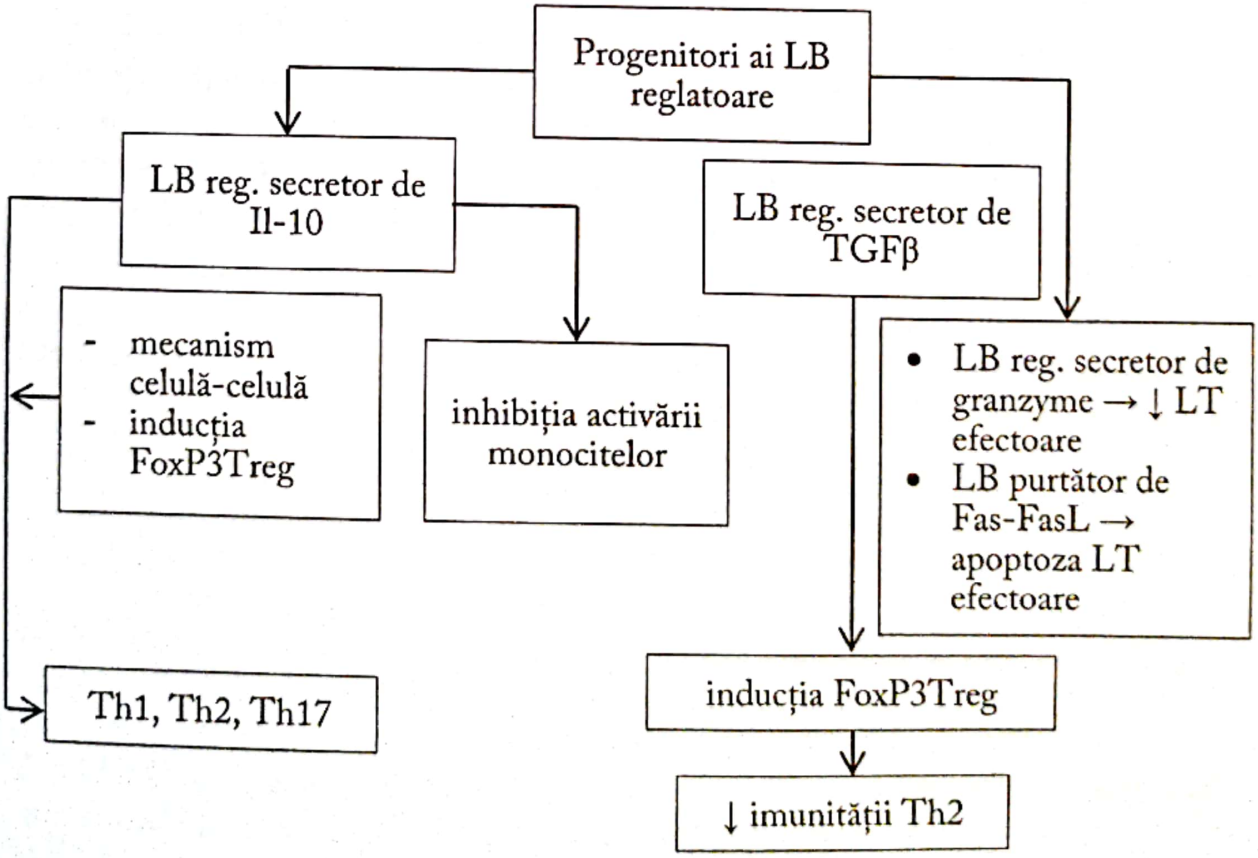


Fig. 3. Liniile LB reg. cu efect limitant al cascadei alergice (adaptat după 77)

Scanned with OKEN Scanner

• *LBreg producătoare de Il-10* controlează inflamația alergică în două puncte majore: inducția LTregFoxP3 în prezența moleculelor CD80/86, CD40, Il-21 şi inhibiția activării şi maturizării monocitelor. Rolul lor este precizat şi de creşterea numărului acestor celule după imunoterapia specifică benefică la pacienți cu alergie la venin de viespe. Polimorfismul LBreg1 se asociază puternic cu bolile alergice. Organismele tinere (la începutul vieții) răspund prin creşterea numărului de LBreg1 şi a valorilor Il-10 sub diverşi stimuli microbieni sau parazitari (mediu de fermă) în prezența TLR şi TLR-liganzi (78).

• *LBreg secretoare de TGFβ.* Această citokină multifuncțională este implicată atât în supresia cât şi în activarea inflamației: asigură maturizarea LTreg (care va inhiba LT efectoare) concomitent cu participarea la diferențierea şi sensibilizarea specifică a Th17. Deficitul numeric al LBreg producătoare de TGFβ este asociat cu alergie la proteine din laptele de vacă.

Deficitul receptorului TGFβ predispune la astm bronşic, rinită alergică, alergie alimentară, eczemă atopică (54).

• *LBreg implicate în apoptoza celulelor T efectoare (izolate experimental)* sunt reprezentate de:

- subtipul secretor de granzyme B cu rol în controlul autoimunității şi anti-tumoral
- subtipul LBreg care exprimă Fas-L după stimulare cu IFNγ

• *LBreg producătoare de anticorpi inhibitori, inductori ai toleranței pentru alergeni.* Produc IgG4, subclasă cu trăsături unice structurale şi funcționale, care reprezintă 5% din totalul IgG. Structura acestei imunoglobuline este modificată prin schimbarea lanțurilor, rezultând un Ac bispecific, monovalent, incapabil de a lega încrucişat Ag, fără abilitate de formare a complexelor imune şi de a media răspuns inflamator (77).

Imunoterapia specifică sublinguală pentru alergie la Pheleum pretense în timp de 2 ani a modulat răspunsurile umorale cu scăderea IgE şi creşterea IgG4 specifice de Ag. Adițional a scăzut producerea de citokine LTh2 şi a crescut numărul de celule producătoare de IFNγ şi numărul LTreg. (79).

BIBLIOGRAFIE

1. Roitt I., Brostoff J., Male D. Hypersensitivity-Type I. In Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology sixth Ed. Mosby 2001:323-343.
2. Paupe J., Ponvert C. Anticorps. In Paupe J., Scheinmann P., De Blic J. Allergologie pédiatrique. 2e Edition. Medicine-Science Flammarion 1994:33-45.

Scanned with OKEN Scanner

3. McCoy K.D., Harris N.L., Diener P. et al. Natural IgE production in the absence of MHC class II cognate help. Immunity 2006,24(3):329-339.
4. Beavil R.L., Beavil A.J., Reischl I.G. IgE structure, receptors and signaling. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Allergy. Third Edition Mosby 2007:291-308.
5. Oettgen H.C. Immunobiology of IgE and IgE receptor. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Stokes Peebles Jr.,R. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:362-374.
6. Dema B., Suzuki R., Rivera J. Rethinkin the role of immunoglobulin E and its high-affinity receptor: new insights into allergy and beyond. Int Arch Alleegy Immunol 2014,164(4):271-279.
7. Lambrecht B.N., Hammad H. Antigen-presenting dendritic cells. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:202-214.
8. Randolph G.J. Dendritic cell migration to lymph nodes: cytokines, chemokines and lipid mediators. Semin Immunol 2001,13:267-274.
9. Collin M., McGovern N., Haniffa M. Human dendritic cell subsets. Immunology 2013,140:22-30.
10. Akdis C.A., Sicherer S.H. Allergy and the immunologic basis of atopic disease. In Kligman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson's textbook of pediatrics. Ed.20 Elsevier 2016:1075-1082.
11. Davis B.P., Rothenberg M.E. Inflammatory and effector cells/cell migration. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis C.A., Sampson H.A. pediatric Allergy. Principles and practice. Third Edition. Elsevier 2016:41-53.
12. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hipothesis. Nat Immunol 2017,18(10):1076-1083.
13. Ruane D., Chorny A., Lee H. et al. Microbiota regulate the ability of lung dendritic cells to induce IgA class-switch recombination and generate protective gastrointestinal immune responses. J Exp Med 2016, 213(1):53-673.
14. Havrilovicz C.M., MacGlashan D.W., Saito H. et al. Effector cells of allergy. In Holgate S.T., Church M.K., Liechtenstein L.M. Allergy Third Edition Mosby Elsevier 2007: 351-373.
15. Jung Y., Rothenberg M.E. Roles and regulation of gastrointestinal eosinophils in immunity and disease. J Immunol 2014,193:999-105.

Scanned with OKEN Scanner

16. Kita H., Bochner B.S. Biology of eosinophils. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:255-266.
17. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol 2010,13:9-22.
18. Roitt I., Brostoff J., Male D. Cell-mediated cytotoxicity. In Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology sixth Ed. Mosby 2001:163-172.
19. Yousefi S., Gold J.A., Andina N. et al. Catapuolt-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. Nat med 2008,14:949-953.
20. Hans-Uwe S. Allergic inflammation: focus on eosinophils. Allergy 2013,68:823-824.
21. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. Immunol Rev 2011,242:161-177.
22. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. Immunity 2015,43:29-40.
23. Bradding P., Saito H. Biology of mast cells and their mediators. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:215-242.
24. Al-Muhsen S.Z., Shablovsky G., Olivenstein R. et al. The expression of stem cell factor and c-kit receptor in human asthmatic airways. Clin Exp Allergy 2004,34:911-916.
25. Patella V., Giuliano A., Bouvert J.P. et al. Endogenous superallergen protein Fb induces Il-4 secretion from human fc epsilon RI+ cells through interaction with the VH3 region of IgE. J Immunol 1998,161:5647-5655.
26. Wilcock A., Bahri S., Bulfone-Paus S., Alkwright P.D. Mast cell disorders: from infancy to maturity. Allergy 2019,74:53-63.
27. Okumura S., Kashiwakura J., Tomita H. et al. Identification of specific gene expression profiles in human mast cells mediated by toll-like receptor 4 and FcεRI. Blood 2003,102:2547-2554.
28. Meni C., Bruneau J., Georgin-Lavialle S. et al. Pediatric mastocitosis: a systematic review of 1747 cases. Br J Dermatol 2015,172:642-651.
29. Schwartz L.B. Mast cells and basophils. Clin Allergy Immunol 2002,16:3-42.
30. Schroeder J.T. Biology of basophils. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:243-254.
31. Kepley C.L., McFeeley P.J., Oliver J.M. et al. Immunohistochemical detection of human basophils in postmortem cased of fatal asthma. Am J respir Crit Care Med 2001,164(6):1053-1058.

Scanned with OKEN Scanner

32. Peters-Golden M., Janssen W. Biology of monocytes and macrophages. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:278-286.
33. Vannella K.M., Wynn T.A. Mechanisms of organ injury and repair by macrophages. Annu Rev Physiol 2017,79:593-617.
34. Steinke J.W., Borish L. Cytokines in allergic inflammation. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:65-80.
35. Simoni Y., Fehlings M., Kloverpris H.N. et al. Human innate lymphoid cell susets possess tissue type based heterogeneity in phenotype and frequency. Immunity 2017,46:148-161.
36. Spits H., Bernink J.H., Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: partners in host defense. Nat Immunol 2016,17:758-764.
37. Krohn I.K., Shikhagaie M.M., Golebski K.L. et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: clinical implications. Allergy 2018,73:837-850.
38. Klose C.S., Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. Nat Immunol 2016,17:765-774.
39. Xue L., Salimi M., Panse I. et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-hommologous molecule expressed on Th2 cells. J Allergy Clin Immunol 2014, 133:1184-1194.
40. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using sputum. Respirology 2006,11:54-61.
41. Chang H.S., Li T.H., Jun J.A. et al. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic consideration. Expert Rev Respir med 2017,11:29-40.
42. Maeda K., Caldez M.J., Akira S. Innate immunity in allergy. Allergy 2019,74:1660-1674.
43. Lee E., Kwon J.W., Kim H.B. et al. Association between antibiotic exposure, bronchiolitis and TLR4(rs1927911) polymorphisms in childhood asthma. Allergy Asthma Immunol Res 2015,7:167-174.
44. Benito-Villalvilla C., Soria I., Subiza J.L., Palomares O. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to mannan. Alergo J Int 2018,27:256-262.
45. Lamborn I.T., Jing H., Zhang Yu et al. Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency. J Exp Med 2017,214:1949-1972.

Scanned with OKEN Scanner

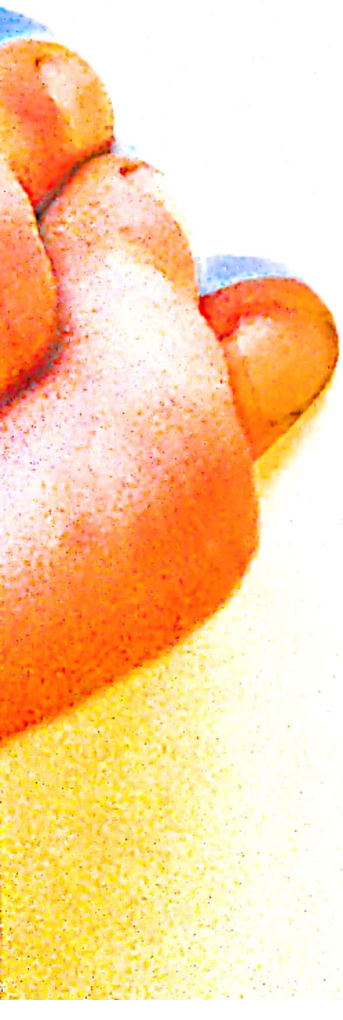
46. Bursztejn A., Romano A., Guéant-Rodriguez R. et al. Allergy to betalactams and nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) gene polymorphisms. Allergy 2013,68:1076-1080.
47. Banuelos J., Cao Y., Shin S.C., Lu N.Z. Immunopathologt alters Th17 cell glucocorticosteroid sensitivity. Allergy 2017,72:331-341.
48. Lamkanfi M., Dixit V.M. Manipulation of host cell death pathways during microbial infections. Cell Host Microbe 2010,8:44-54.
49. Bankova L., Barrett N. Innate immunity. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:1-19.
50. Weber M., Hauschild R., Schwarz J. et al. Interstitial dendritic cell guidance by haptotactic chemokine gradients. Science 2013,339(6117):328-332.
51. Sokol C.L., Mikhak Z., Luster A.D. Chemokines. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:95-109.
52. Bromley S.K., Mentel T.R., Luster A.D. Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffix. Nat Immunol 2008,9(9):970-980.
53. Griffith J.W., Sokol C.L., Luster A.G. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. Annu Rev Immunol 2014,32:659-702.
54. Camiolo M., Gauthier M., Cohn L., Ray A. Biology of lymphocytes. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:176-190.
55. Moser M., Murphy K.M. Dendritic cell regulation of Th1-Th2 development. Nat Immunol 2000,1:199-205.
56. Barnes P.J. Pathophysiology of allergic inflammation. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:313-326.
57. Plantinga M., Guillams M., Vanheerswynghels M. et al. Conventional and monocyte-derived CD11b(+) dendritic cells initiate and mantain T helper 2 cell-mediated imunity to house dust mite allergen. Immunity 2013,38(2):322-335.
58. Mueller S.N., Gebhardt T., Carbone F.R. et al. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. Ann Rev Immunol 2013,31:137-167.
59. Ivanov I.I., McKenzie B.S., Zhou L. et al. The orphan nuclear receptor ROR gamma directs the diferentiation program proinflammatory Il-17+ T helper cells. Cell 2006,126:1121-1133.

Scanned with OKEN Scanner

60. Varicchi G., Harker J., Borriello F. et al. T follicular helper (TL_{fh}) cells in normal immune responses and in allergic disorders. Allergy 2016, 71:1084-1091.
61. Kasaian M.T., Whitters M.J., Carter L.L. et al. Il-21 limits NK cell responsed and promotes antigen-specific T cell activation: a mediator of the transition from innate to adaptative immunity. Immunity 2002, 16:559-569.
62. Akdis M., Akdis C.A. Immune tolerance. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:44-64.
63. Chatila T.A. Role of regulatory T cells in human diseases. J Allergy Clin Immunol 2005,116:949-959.
64. Zhang Y., Collier F., Naselli G. et al. Cord blood monocyte-derived inflammatory citokines suppress Il-2 and induce nonclassic „Th2-type immunity" associated with development of food allergy. Sci Transl Med 2016,8(321)ra(1-7).
65. Collier F., Ponsonby A.L., O'Hely M. et al. Naive regulatory T cells in infancy: associations with perinatal factors and development of food allergy. Allergy 2019,74:1760-1768.
66. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms and treatment allergic disease in the big picture of regulatory T cells. J Allergy Clin Immunol 2009,123:735-746.
67. Klunker S., Zimmermann M. Distinct regulation of IgE, IgG4 şi IgA by regulatory T cells and toll-like receptors. Allergy 2008,63:1455-1463.
68. Akdis M. Immune tolerance in allergy. Curr Opin Immunol 2009,21:700-707.
69. Shreffler W.G., Wanich N., Moloney M. et al. Association of allergen-specific regulatory T cell with the onset of clinical tolerance of milk protein. J Allergy Clin Immunol 2009,123:43-52.
70. Meiler F., Zumkehr J., Klunker S. et al. In vivo switch to Il-10 secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. J Exp Med 2008,205:1455-1463.
71. Betts R.J., Kemeny D.M. CD8+ T cells in asthma: friend for foe? Pharmacol Ther 2009,121:123-131.
72. Hayday A.C. (gama)(delta) cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. Ann Rev immunol 2000,18:975-1026.
73. Kaiko G.E., Phipps S., Angkasekwilai P. et al. NK cell deficienty predisposed to viral-induced Th2-type allergic inflammation via epithelial-derived Il-25. J Immunol 2010,185>4681-4690.

Scanned with OKEN Scanner

74. Tuano K.S., Chinen J. Adaptative immunity. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:20-29.
75. Vicario M., Blanchard C., Stringer K.F. et al. Local B cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. Gut 2010,59:12-20.
76. Mauri C., Bosma A. Immune regulatory function of B cells. Ann Rev Immunol 2012,30:221-224.
77. Braza F., Chesne J., Castagnet S. et al. Regulatory functions of B cells in alergic diseases. Allergy 2014,69:1454-1463.
78. Hussaarts L., van der Vlugt L.E., Yazdanbakhsh M. et al. Regulatory B cells induction by helminth implication for allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2011,128:733-739.
79. Suarez-Fueyo A., Ramos T., Galan A. et al. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the Th2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. J Allergy Clin Immunol 2014,133:130-138.



Scanned with OKEN Scanner

ELEMENTE DE PATOGENIE A INFLAMAȚIEI ALERGICE

CAPITOLUL 4

- Răspunsul imun alergic cuprinde o etapă de sensibilizare, în care individul predispus formează IgE specifice față de factori obișnuiți din mediu (etapă neînsoțită de simptome clinice) și alergia manifestă clinic, determinată de reîntâlnirea cu alergenul sensibilizant, având o fază acută precoce și una tardivă în care se formează infiltratul inflamator caracteristic alergiei.
- Aceste etape sunt rezultatul interacțiunilor complexe între celule inflamatorii (mastocite, bazofile, limfocite, celule dendritice, eozinofile, uneori neutrofile), sursă de mediatori pro-inflamatori și celule structurale (celule epiteliale, vasculare, fibroblaste, celula musculară netedă și nervii senzoriali) care la rândul lor devin sursă de mediatori pro-inflamatori.
- Toate etapele răspunsului alergic sunt orchestrate genetic prin activări (influențate de mediul citokinic) ale factorilor de transcripție nucleară (NF-kB, GATA3, T-bet etc.) și ale genelor inflamatoare influențate de factori de risc din mediu (control epigenetic).
- Competența redusă a unor mecanisme anti-inflamatoare endogene (moștenită, agravată de imaturitățile primelor 1000 zile de viață sau dobândită sub influența mediului pre, postnatal) reduce toleranța imună, favorizează debutul precoce al alergiei, amplifică și perpetuează inflamația alergică.
- Modalitățile de răspuns prin IgE la factori obișnuiți din mediu (mono sau polisensibilizări), evoluția clinică diferită (ca manifestare alergică unică sau ca multimorbiditate), imprimă alergiei caracterul de boală heterogenă cu patogenie complexă, care impune evaluări individualizate.

Sistemul imun asigură protecția față de agenți infecțioși, corpi străini sau toxine, dar este capabil și de răspunsuri excesive (cauze de boală) față de un antigen obișnuit din mediu (fără potențial toxic) sau autoantigen, situație încadrată ca reacție de hipersensibilitate.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele diferitelor forme de reacții de hipersensibilitate care se reflectă prin trăsături specifice clinico-biologice au fost clasificate de Coombs și Gell în patru tipuri (1,2):

• Tip I: reacție imediată de hipersensibilitate mediată de anticorpi IgE și implicarea exagerată a LTh2.

• Tip II: reacții citolitice mediate de anticorpi (IgG, IgM și mai puțin, IgA) direcționați către antigeni din suprafețe celulare (eritrocite, neu-trofile, trombocite, epitelii glandulare sau din mucoase), antigeni modificați (haptene atașate membranelor) sau față de componente tisulare devenite antigenice. Reacțiile imune prin acest mecanism includ: opsonizarea facilitată de activarea complementului, citoliza indusă de complement, citotoxicitatea tisulară dependentă de anticorpi (exemplu anemie hemolitică autoimună indusă de penicilină).

• Tip III: reacții mediate de complexe imune, formate de IgG sau IgM cu antigeni solubili din plasmă sau țesuturi, care activează calea clasică a complementului și induc răspuns imun; depozitarea complexelor imune în țesuturi activează componentele complementului, chemotaxia neutrofilelor, provoacă leziuni și inflamații de organ, exprimându-se clinic ca vasculite, boli autoimune etc.

• Tip IV: reacții de hipersensibilitate întârziată în care efectorul principal este populația de celule CD4+ (răspunsul LTh1 este mai frecvent decât cel LTh2), exprimându-se clinic la 1-3 zile după contactul inițial cu antigenul (exemplu dermatita de contact).

Clasificarea modernă în 7 categorii patogenetice amplifică posibilitatea delimitării reacțiilor de hipersensibilitate: reacție alergică mediată IgE, reacții citotoxice sau citolitice mediate de anticorpi, reacții prin complexe imune, reacții de hipersensibilitate întârziată, reacții activatoare sau inactivatoare a unei funcții biologice mediate de anticorpi, citotoxicitate mediată celular și reacții granulomatoase.

Alergia este expresia clinică a bolilor provocate de formarea de IgE și activarea LTh2, cauze de inflamație și hiperreactivitate a organelor afectate ca răspuns la factori obișnuiți din mediu (reacție de hipersensibilitate de tip I) la indivizi predispuși (atopici).

Evoluția alergiei cuprinde o fază preclinică (asimptomatică) de sensibilizare în care apar IgE specifice alergenului care se fixează pe receptorii lor celulari.

Reîntâlnirea cu alergenul declanșează un răspuns clinic acut cu o fază precoce cu simptome determinate de mediatorii mastocitelor și bazofilelor activate de legarea alergenului la IgE și o fază tardivă cu simptome specifice

Scanned with OKEN Scanner

de organ provocate de infiltratul inflamator precoce cu celule activate (neutrofile, eozinofile urmate de bazofile, monocite, macrofage, LTh2).

Particularitățile genetice individuale, expunerea repetată sau prelungită/continuă la alergen şi la alți factori de risc, ca şi apariția unor mecanisme de autoîntreținere favorizează cronicizarea inflamației şi remodelare tisulară invalidantă.

Efectorii acestor etape ale alergiei devin în timp din ce în ce mai numeroşi, interacționează şi creează frecvent verigi patogenetice care nu pot fi anihilate prin măsuri terapeutice comune orientate de ghidurile internaționale specifice fiecărei boli alergice.

Sensibilizarea

Este prima etapă a răspunsului imun alergic (Fig.1).

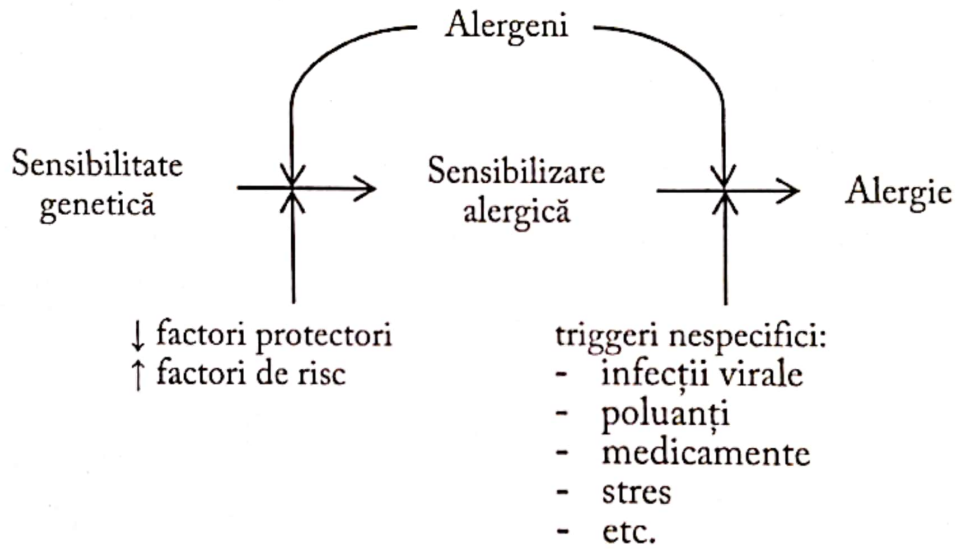


Fig. 1. Determinanții alergiei

Alergenii pătrund în corpul uman prin mucoasa respiratorie (alergeni de interior şi de exterior), prin mucoasa gastrointestinală, pe cale cutanată sau injectați. Au proprietăți care le facilitează penetrarea barierelor epiteliale şi recunoaşterea de către sistemul imun (în particular celulele epiteliale şi celulele dendritice), sunt molecule proteice, au activitate enzimatică şi, frecvent, sunt acompaniați de patogeni. Alergenii cu determinanți carbohidrați sunt implicați în reacții alergice încrucişate.

Alergenii posedă epitopi care se vor lega la regiunile hipervariabile ale imunoglobulinelor (epitopi ai limfocitelor B) sau la regiuni analoage ale receptorului celulei T (epitopi ai limfocitelor T).

Copiii pot fi expuşi şi la alergeni eliberați de patogeni din tractul intestinal, respirator sau piele (bacterii, fungi, helminți) (3).

Scanned with OKEN Scanner

La copil, pătrunderea alergenului în țesut este facilitată de particularitățile şi imaturitățile porților de intrare: dependente de vârstă (mai ales în primele 1000 zile de viață), defecte (congenitale/dobândite) sau microleziuni provocate de patogeni (frecvent virusuri).

Celulele epiteliale, expuse direct şi continuu la contactul cu mediu, sunt echipate pentru a alcătui o barieră fizică şi, în acelaşi timp, acționează ca o punte între sistemul imun înnăscut şi cel adaptativ. În condiții normale, bariera este alcătuită din complexe proteice: complexul apical joncțional (cu joncțiuni aderente şi joncțiuni ermetice), desmozomi (proteine care asigură rezistența epiteliului la traumă) şi molecule de adeziune şi comunicare cu matricea extracelulară.

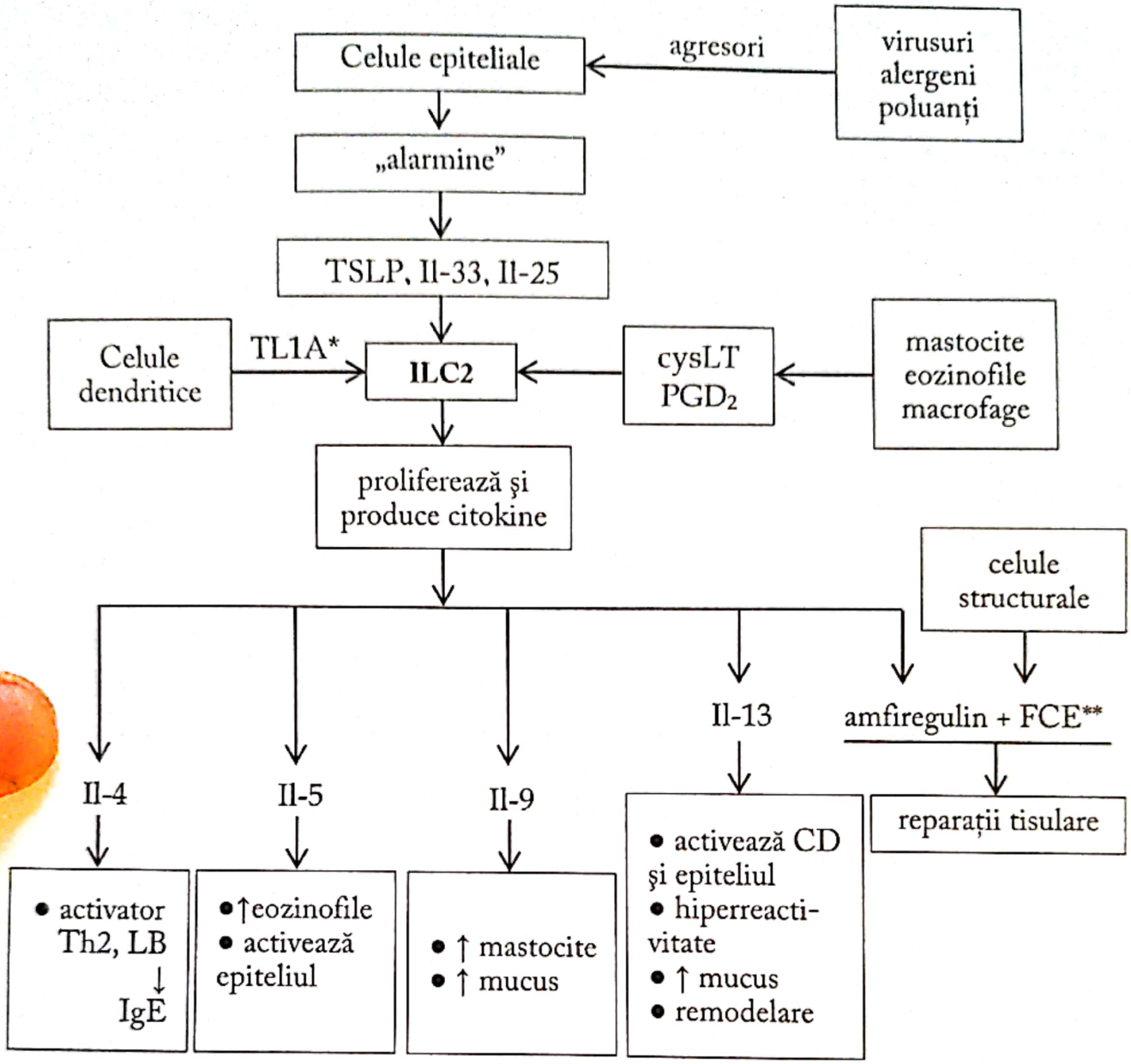
Complexul apical joncțional, funcționând ca barieră semipermeabilă, asigură mişcările apei şi electroliților, inițiază contactul celulă-celulă şi protejează proteinele membranare (4).

Funcțional, celulele epiteliale prezintă calități ale sistemului imun înnăscut (5):

- dețin o gamă variată de receptori (TLR, NoD, NLR, RNA şi lectinici tip C)
- secretă molecule antimicrobiene: peptide şi enzime cu activitate antimicrobiană, pentraxine care recunosc, elimină şi/sau neutralizează patogeni, proteaze inhibitoare pentru replicarea virală şi pentru lipopolizaharidul bacterian
- exprimă chemokine, citokine şi factori de creştere care recrutează şi activează celule aparținând sistemului imun înnăscut şi adaptativ (celule prezentatoare de antigen şi celule efectoare ale răspunsurilor imune): CD, LTh1, LTh2, LTh17, LR neutrofile
- eliberează mediatori cheie pentru declanşarea sensibilizării alergice: GM-CSF, TSLP, Il-25, Il-33, TNFα, Il-1β.

În faza precoce a răspunsului alergic Il-25 eliberată de celulele epiteliale, împreună cu alți mediatori, stimulează celulele limfoide înnăscute tip 2 care produc Il-5 şi Il-13 (activatoare ale celulelor epiteliale). Celulele limfoide înnăscute activate, împreună cu mastocitele şi eozinofilele atrase de chemokinele secretate de celulele epiteliale, promovează inflamația Th2 (Fig. 2) (6).

Scanned with OKEN Scanner



*TL1A – membru al familiei TNF secretat de celule dendritice.

**FCE – factor de creștere epidermală.

Fig. 2. Poziționarea ILC2 în promovarea inflamației alergice: factori activatori, citokine secretate și efectele lor

Capacitatea de activare a celulelor epiteliale și vulnerabilitatea lor este specifică țesutului; în astmul bronșic conexiunile intercelulare sunt mai fragile și procesele reparatorii mai deficitare comparativ cu cele din rinita alergică sau dermatita atopică.

Scanned with OKEN Scanner

Captarea alergenului

Celulele dendritice (CD), principalele celule prezentatoare de alergen, provin din precursori monocitari, se maturizează sub efectul citokinelor eliberate de celulele epiteliale, prin contact direct sau mediat OX40-OX40L (ligand) şi/sau prin contact cu produşi microbieni, alergeni activi enzimatici, fum de ţigară, poluanţi diesel (7).

Captarea alergenului este efectuată prin endocitoză mediată de numeroşii receptori PAMP specializaţi (toll-like, NOD-like, RIG-1, lectinic tip C); de exemplu receptorii lectinici tip C sunt specializaţi pentru alergeni în fază fluidă, receptorul manozei pentru alergenul de pisică Fel d 1. Alte tipuri de captare sunt macropinocitoza constitutivă şi fagocitoza antigenilor particulaţi (latex, corpi bacterieni, celule apoptotice-DAMPs) (8).

Alergenul captat în compartimentul endocitic este digerat de enzime proteolitice din familia catepsinei, transformat în peptide mici imunogene şi transferat în compartimentul HLA clasa II. Aceste molecule de histocompatibilitate sunt bine exprimate mai ales de celulele prezentatoare de antigen (CPA) profesionale şi mai puţin de celulele epiteliale, mastocite, eozinofile (probabil). HLA clasa I sunt prezente pe toate celulele nucleate (9).

CD în timpul migrării în ganglionii limfatici de drenaj ai ţesutului afectat se maturizează şi predau receptorului limfocitului T naiv (LTh0) peptidul specific alergenului (epitop) legat la moleculele HLA clasa II.

Lanţurile α şi β ale fiecărei molecule HLA clasa II au două domenii externe asemănătoare imunoglobulinelor care alcătuiesc un cleşte în care este prins peptidul antigenic care trebuie predat receptorului LTCD4+ (Fig.1). Cu toate descifrările acumulate, identificarea genelor HLA de susceptibilitate pentru boli alergice rămâne în continuare o provocare în cercetarea clinică şi experimentală.

Limfocitul T naiv (CD4 + naiv sau LTh0) necooptat în procesul de sensibilizare nu secretă citokine şi are o expresie redusă a factorului de transcripţie nucleară GATA3. Stimulat de alergenul prezentat în contextul HLA clasa II şi a celui de al doilea semnal declanşat de legarea moleculelor co-stimulatoare CD80/CD86 (respectiv B7-1, B7-2), situate pe CPA cu CD28 situat pe Th0, produce Il-2. Alte molecule co-stimulatoare sunt antigenul 3 asociat funcţiei limfocitare [(LFA-3)-CD2] şi Il-12 (10) (Fig.3).

După recunoaşterea alergenului, complexul proteic membranar CD23 al limfocitului T trimite un semnal de activare în citoplasmă şi nucleu, finalizat cu producerea receptorului Il-2 (Il-2R). Acest receptor (cu afinitate crescută) iniţiază producerea şi secreţia Il-2, pe care o preia (Fig. 2). Rezultă astfel un proces de activare, supravieţuire şi proliferare celulară autocrină (2).

Scanned with OKEN Scanner

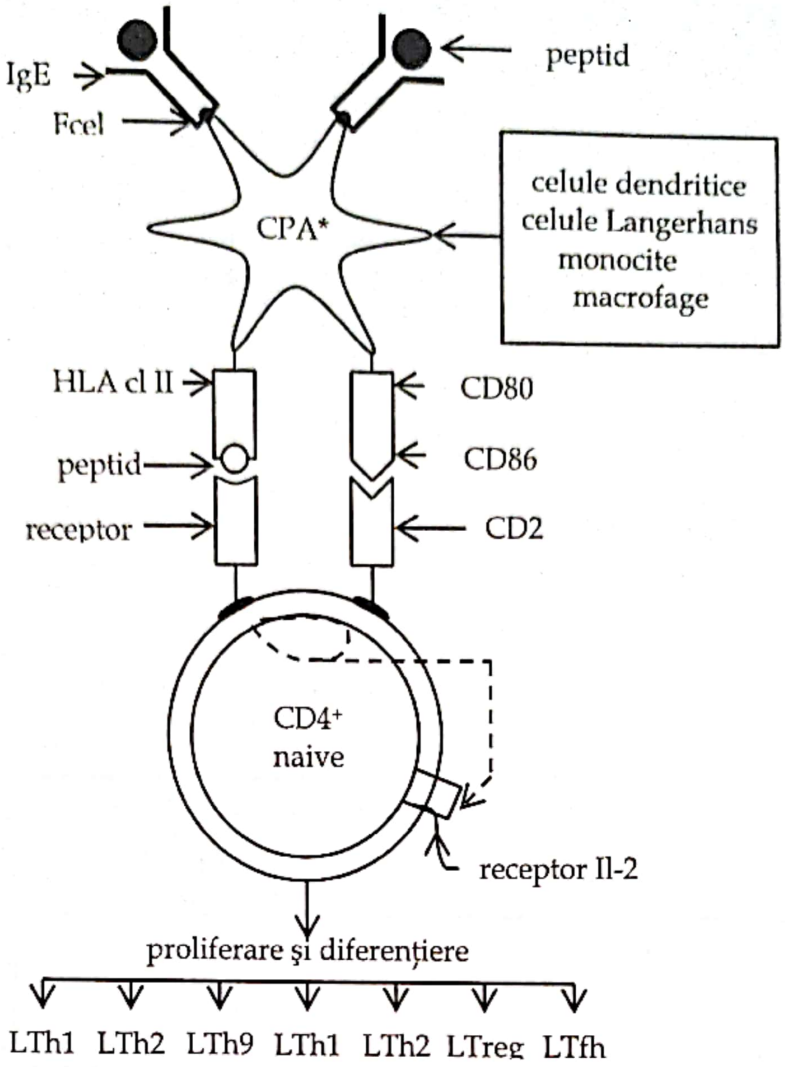


Fig. 3. Predarea epitopului şi diferenţierea limfocitelor T helper (adaptat după 11)

În micromediul îmbogăţit cu citokine specifice (favorizante diferenţierii fiecărui subset de LTh), co-factori elaboraţi de CD şi alţi factori (histamină, vitamine, adenozină, arilhidrocarbonaţi), CD orientează LT naive pentru diferenţiere (Tabel I). Subseturile de LT helper diferenţiate expansionează, sub acţiunea unui dirijor autocrin, şi secretă citokine specifice implicate fie în apariţia şi perpetuarea răspunsului alergic, fie în patogenia altor boli sau în apărare (Tabel II).

Activarea limfocitului T într-un anumit context citokinic cuprinde mai multe etape metabolice care trimit mesaje de activare factorilor de transcripţie nucleară specifici tipurilor de LT helper diferenţiate. Polarizarea acestor limfocite este dirijată de celulele prezentatoare de antigen (dominând CD), în funcţie de tipul şi doza alergenului, caracterele genetice ale individului,

Scanned with OKEN Scanner

factorii de transcripție nucleară activați și mediul tisular în care a pătruns alergenul (Tabel I).

Tabel I. Diverse subtipuri de CD (mieloide, plasmocitoide) determină diferențierea LT naive (exemplificări) (adaptat după 11)

Caracteristici ale CD: *Liganzi membranari **Activarea proteinei STAT	Citokine favorizante diferențierii LThO (naive)	Factor de transcripție nucleară activat	Dirijor autocrin al expansiunii clonale	Subtipuri LTh
*Ox40L, CD86, Jagged **STAT6	TSLP Il-33 Il-25 Il4	GATA3	Il-4	LTh2
*ICOSL, CD86, CD80, Jagged **STAT5	Il-2 TGFβ	FoxP3	Il-10 TGFβ	LTreg.
*ICOSL, CD86, CD80, Jagged **STAT3	Il-6, Il-21, Il-23	RORγt	Il-21 Il-23	LTh17
*CD80, ICAM-1, Delta **STAT-4	Il-12	T-bet	IFNγ	LTh1

Diferențierea specifică a LT naive este orientată/activată de mediul citokinic dominant și supresată de LTreg (vezi capitolul Parteneri în inflamația alergică).

Diferențierea Th2 din Th0, în mediul menționat, este dominantă la alergici (vezi capitolul Parteneri în inflamația alergică). Legarea Il-2 la receptorii Th0 întreține activarea/proliferarea Th2, proces la care contribuie și legarea Il-4 la receptorul ei specific exprimat de Th2 activat (Fig.2).

Th2 răspund rapid la alergeni prin expansiune (infiltrează țesutul afectat); secretă Il-4, IL-5, Il-13 (citokine cheie), favorizând producerea IgE și eozinofilia. Citokinele Th2 se asociază mediatorilor mastocitari în reacția alergică acută.

Răspunsurile Th2 sunt influențate de Il-4 produsă de limfocitele T, bazofile, NK.

De dată recentă au fost incriminate Il-33 și TSLP (eliberate de celulele epiteliale lezate) în diferențierea Th2 și polarizarea celulelor dendritice.

Concomitent, CD mieloide acționează limitant, stimulând unele LT naive pentru diferențiere în LTh1 (producător de IFNγ), proliferare și

Scanned with OKEN Scanner

activare a LTreg. Balanța LTh1/LTh2 se menține în echilibru prin reglare reciprocă între subseturile de LTh și, mai ales, prin intervenția LTreg.

În condiții normale, balanța LTh2/LTr1 (LT reglator inductibil periferic) șterge tendința de alergie. La copii, balanța LTh1/LTh2 se maturizează lent până la vârsta de 5 ani, sau mai târziu.

Tabel II. Subseturi de LT helper, principalele citokine efectorii eliberate și impactul lor funcțional (exemplificări) (adaptat după 12)

Subseturi LTh	Citokine secretate	Funcții
LTh1	IFNγ TNFα, GM-CSF, Il-2, Il-3	• Efector în hipersensibilizarea de tip întârziat • Activare a macrofagelor • Reducere / inhibare a cooperării LT-LB • Apărare de patogeni intracelulari • Reglare a apoptozei celulelor tisulare
LTh2	Il3, Il-4, Il-5, Il-6, Il-9, Il-10, Il-13, Il-25, Il-31, Il-33 TNFα, GM-CSF, Il-2, Il-3	• Apărare antihelminitică • Efector principal al alergiei mediate IgE (IgE↑) • Efector al inflamației eozinofilice cu evoluție cronică
LTh9	Il-9	• Participant în inflamația mediată IgE • Amplifică producerea mucusului
LTh17	Il-6, Il-8, Il-17A, Il-17E, Il-21, Il-22, Il-26	• Efector în inflamația neutrofilică • Stimulează producerea de peptide antimicrobiene • Apărare față de patogeni extracelulari
LTh22	Il-22, TNFα	• ↑ expresia moleculelor MCH clasa I • Stimulează producerea de peptide antimicrobiene • Apărare față de patogeni extracelulari • Efect protector tisular • Inductor al răspunsului acut hepatocitar
LTfh	Il-4, Il-21	• Stimulează proliferarea limfocitelor T și B • Stimulează diferențierea LTh17

Limfocitul B (LB) producător de IgE derivă din limfocitele purtătoare de IgM și IgG în urma unor rearanjamente genice somatice în locusul lanțului greu al imunoglobulinei. În final, asamblarea genei codante a lanțului greu é păstrează specificitatea antigenică originală din clona de celule B care a suferit comutarea.

Scanned with OKEN Scanner

Etapele interacțiunii LTh2-LB (celule efectoare cu aceaşi specificitate de alergen) (13,14,15):

- LB exprimă IgM specific care leagă alergenul şi îl internalizează, urmând procesarea acestuia şi prezentarea peptidului specific, legat la moleculele HLA clasa II, receptorului limfocitului Th2.

- complexul „receptor LTh2-peptid alergenic-HLA clasa II (aparținând LB)" inițiază exprimarea rapidă a CD40L pe membrana LTh2 care se va lega cu CD40 exprimat constitutiv de LB.

- CD40 suprareglează exprimarea moleculelor co-stimulatoare CD80/CD86 ale LB care se vor lega cu CD28 situat pe membrana LTh2. Aceste evenimente amplifică secreția de Il-4 şi Il-13 („semnal citokinic" al LTh2) care activează eficient transcripția factorului nuclear STAT6 în locusul ε.

- concomitent CD40, activând factorul de transcripție nucleară NF-kB, declanşează un proces enzimatic cu activarea citidin deaminazei indusă în locusul transcripțional ε. Această activare enzimatică inițiază recombinarea ADN şi comutarea LB către sinteză şi secreție de IgE.

Sinteza IgE este amplificată şi de alte molecule costimulante.

Activarea LB este determinată şi de legarea alergenului la receptorul său specific CD20, receptor care se va pierde în timpul procesului de diferențiere în plasmocite secretoare de IgE.

LB ale indivizilor non-atopici răspund (cu amplitudine redusă) prin formarea IgG1 şi IgG4 specifice de alergen; indivizii atopici răspund exagerat prin producerea IgE specifice alergenului. În infiltratul inflamator al țesutului afectat domină LTh2 (16).

Au fost evidențiate elemente care atestă existența comutării LB pentru sinteză de IgE local, în țesut, nu numai în organele limfoide centrale, ci şi în mucoasa respiratorie la bolnavi cu rinită alergică şi astm bronşic (după provocare cu alergen).

Inhibiția sintezei IgE este produsă de citokine LTh1 (Il-2, IFNα, IFN_γ) şi ADN microbian care conține repetitiv CpG (cytosine-phosphate-guanine) (13).

IgE produsă în această fază de sensibilizare se leagă la receptori FcεRI (lanțul α) şi FcεRII (CD23) ai mastocitelor şi ai bazofilelor, la FcεRI situat pe celule dendritice şi monocite şi la FcεRII situați pe LB. În acest mod, aceste celule vor fi pregătite pentru răspuns la contactul ulterior cu structura alergenică. *Prezența IgE specifice pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen (CPA) este o trăsătură caracteristică atopiei.*

Introducerea noțiunii de heterogenitate în bolile alergice a fost urmarea descoperirii, sub aceeaşi exprimare clinică, a endotipurilor caracterizate prin diferențe timpurii ale mediului citokinic favorizant, intervenția patogenetică a

Scanned with OKEN Scanner

LTh1 sau LTh17 producătoare de Il-17, prezența interferonilor tip 1 sau dominația neutrofilelor.

Răspunsul alergic mediat IgE declanşat de reîntâlnirea cu alergenul se desfăşoară în trei faze (13):

• faza precoce, la 1-30 minute de la contactul cu alergenul, cu remisiune în 1-3 ore.

• răspuns tardiv la 6-12 ore cu remisiunea atacului în 24 ore

• boală alergică cronică cu persistența unei inflamații active timp îndelungat, provocată de expunerea cronică la alergen

Răspunsul precoce

Apare imediat după contactul țesutului afectat cu alergenul sensibilizant sau cu un alt alergen deținător de epitopi comuni cu cel sensibilizant (alergie încrucişată). În această fază, epitopii alergenici conformaționali/liniari se leagă încrucişat la IgE fixate anterior pe receptorii menționați, activând metabolismul celular şi favorizând degranularea mastocitelor şi bazofilelor în 1-30 minute de la expunere.

Legarea IgE la receptori creşte capacitatea APC de captare şi prezentare a alergenului limfocitelor TCD4$^+$. *Densitatea complexelor FcεRI-IgE este determinată de concentrația IgE în sânge.*

Mastocitele şi bazofilele se degranulează şi eliberează mediatorii preformați: histamina, leucotriene (C4, D4, E4), prostaglandina G, triptaza, heparina, serotonina şi proteaze. Aceşti mediatori se leagă la receptorii lor specifici şi induc o reacție acută asociată cu creşterea permeabilității vasculare locale, extravazare de proteine în spațiul extracelular, edem tisular, activarea fluxului sanguin. Efectorii dominanți în faza precoce sunt histamina, leucotrienele C4, D4 şi neuropeptidele (eliberate de variate celule şi terminații nervoase sub efectul histaminei şi a altor mediatori).

Nivelul leucotrienelor este sporit prin participarea eozinofilelor, macrofagelor şi monocitelor atrase în focarul de inflamație de sistemul chemokinic activat (17). Evenimentul se exprimă clinic în funcție de organul sau organele afectate: prurit, erupții cutanate, strănut, lăcrimare, contracții ale muşchilor netezi (wheezing, crampe abdominale), activarea secreției de mucus etc.

Bazofilele au timp de înjumătățire mai mic de 7 zile, în timp ce mastocitele persistă în țesut mai multe luni.

Răspunsul tardiv apare în câteva ore, cu maximum de intensitate la 6-12 ore.

Poate fi declanşat prin cascada de activări finalizată cu intervenția IgE, dar şi independent de IgE prin intervenția unor epitopi lineari recunoscuți direct şi specific de celulele T. Răspunsul tardiv este urmarea efectelor con-

Scanned with OKEN Scanner

jugate ale mediatorilor nou formați, eliberați de mastocite şi bazofile, de mediatori eliberați de epiteliul lezat şi de limfocitele T activate.

În faza tardivă a răspunsului alergic se formează infiltratul inflamator caracteristic alergiei prin acumularea progresivă a unui subset de neutrofile şi eozinofile urmate de bazofile, LTh2, monocite, macrofage (Fig.4).

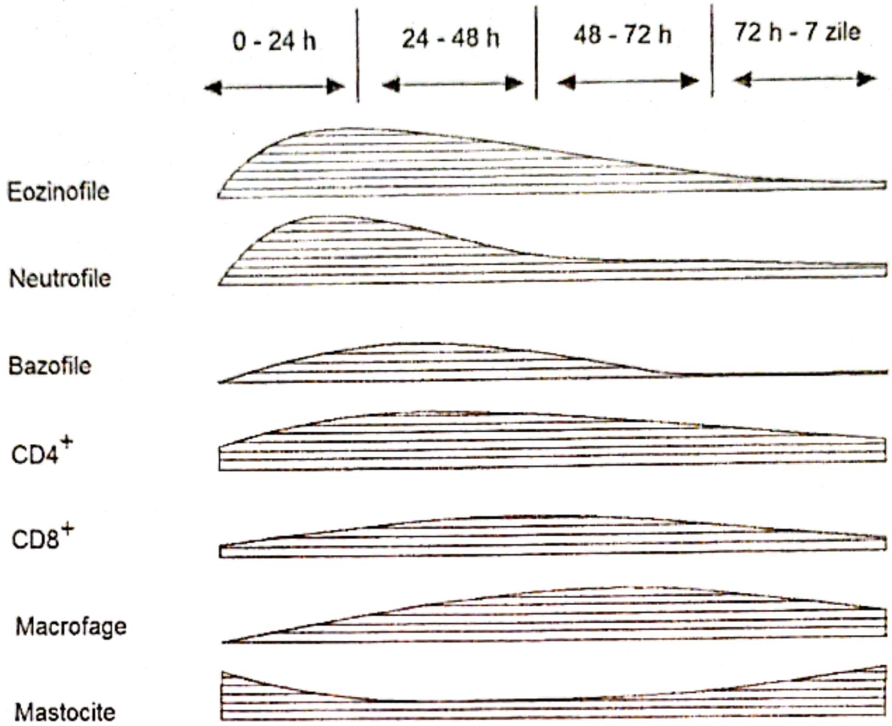


Fig. 4. Formarea infiltratului inflamator (timpul atingerii concentrației maxime a fiecărui tip de celulă) (preluat din 17)

Traficul leucocitelor către țesutul afectat şi acumularea lor este rezultatul interacțiunilor complexe moleculare dirijate de mediatori specifici acumulați în țesut şi circulanți (18,19,20).

• Recrutarea şi direcționarea leucocitelor este favorizată de chemoatractanții RANTES, MIP-1α, proteina chemotactică pentru monocite MCP-3 şi MCP-4 (pentru celule mononucleare şi eozinofile) şi eotaxina care acționează selectiv pentru eozinofile.

• Traversarea secvențială a endoteliului vascular cuprinde:

- rularea leucocitelor pe endoteliu favorizată de interacțiunea selectinelor elaborate de celulele endoteliale activate şi liganzii lor leucocitari. Concomitent interacțiunea chemokine-receptori declanşează în celula endotelială producerea şi exprimarea integrinelor, care au liganzi pe celulele atrase

- gruparea integrinelor, care au afinitate crescută pentru liganzii lor, asigură adeziunea fermă a leucocitelor la endoteliu

- leucocitele aderente îşi adaptează forma şi se strecoară prin endoteliu (diapedeza în țesut)

Scanned with OKEN Scanner

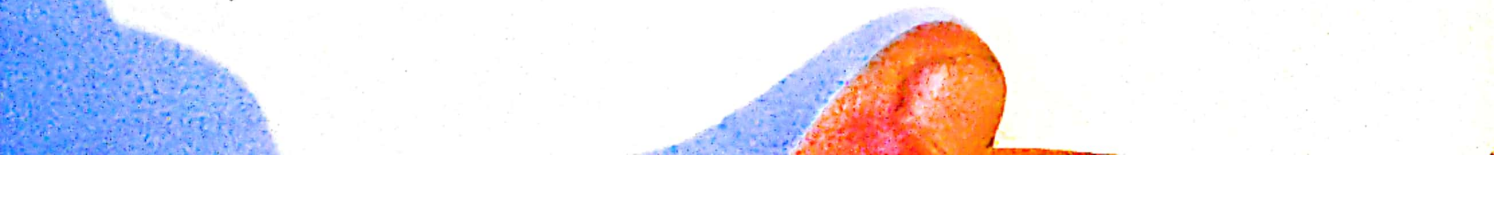
Familiile de selectine, integrine şi superfamilia de imunoglobuline, caracterizate printr-un număr variabil de domenii asemănătoare imunoglobulinelor (ICAM1, 2 şi 3, VCAM1, N-CAM, LFA3, CD2, CD28, CD31 şi PECAM1-molecula 1 de adeziune endotelială a plachetelor) sunt molecule de adeziune a căror expresie este suprareglată de TNFα (eliberat de mastocitele activate), Il-1, Il-4 şi alți mediatori din focarul de inflamație alergică. Unele molecule de adeziune (exemplu ICAM1), bine reprezentate pe celulele epiteliale, sunt însoțite de un infiltrat inflamator minim chiar şi în perioadele asimptomatice ale alergiei respiratorii; ICAM1 favorizând infecțiile virale, contribuie la exacerbările intra-infecțioase ale simptomelor alergiei.

Acumularea preferențială a eozinofilelor este favorizată de eotaxină şi de ICAM1 exprimată de endoteliile vasculare, situație amplificată de Il-4 şi Il-13.

Th2 sunt recrutate periferic prin activarea specifică a receptorului său CCR4 de către chemokinele produse în țesut (de exemplu în piele CCL5, CCL17, CCL22).

În faza tardivă a răspunsului alergic, activarea Th2 directă sau prin citokine din mediu, agravează inflamația; mediatorii eliberați acționează izolat sau în combinații (13,21,22,23):

- Il-9 amplifică degranularea mastocitelor şi bazofilelor
- Il-5 recrutează eozinofile (Eo). Interacțiunea dintre molecule selective situate pe suprafața Eo (integrina α1β1, antigen 4) şi molecula 1 de adeziune exprimată de celulele vasculare favorizează acumularea Eo în infiltratul inflamator; procesul este amplificat de Il-4 şi Il-13 (cresc expresia moleculelor de adeziune) şi de factori locali (exemplu leucotriene)
- Il-5şi Il-9 stimulează diferențierea locală a Eo (autogenerare), agravând evoluția inflamației locale şi remodelarea în manieră specifică țesutului
- Il-4 şi Il-9 promovează dezvoltarea mastocitelor
- Il-5, Il-13 şi GM-CSF activează diferențierea celulei stem pe linia mieloblast-mielocit-eozinofil, producând eozinofilie în țesut şi în sângele circulant
- Il-4, Il-9, Il-13, Il-31 activează macrofage (forma activă-M2), influențează componente structurale ale țesutului: celule epiteliale, celula musculară netedă, celule goblet (hiperplazie), fibroblaste (diferențiere), cresc contractilitatea celulelor musculare netede (hiperreactivitate bronşică), cresc depozitele extracelulare şi agravează senzația de mâncărime
- Il-4, Il-9, Il-25 polarizează şi activează celule Th2. Il-25 activează celule limfoide înnăscute implicate în răspuns alergic (argument experimental).



Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul tardiv se reflectă clinic în funcție de amploarea răspunsului alergic în diverse țesuturi: edem, roșeață, indurație, obstrucția nazală prelungită și/sau obstrucția căilor aeriene și wheezing.

În condiții fiziologice, la sugari și copii mici se menține dominația prenatală a LTh2 și tendința pentru răspunsuri de tip alergic. La copiii non-atopici (care reprezintă majoritatea) acest răspuns diminuează progresiv (concomitent cu creșterea valorilor IFNγ și a Il-10) până la vârsta de 5 ani.

La copiii atopici răspunsul alergic poate apare în viața intrauterină încă din săptămânile 13-15 de gestație, când limfocitele T (depistate în organe limfoide periferice) sunt capabile să răspundă la mitogeni (24). Dominația puternică a LTh2 la această categorie de copii continuă postnatal. Asocierea imaturităților sistemului imun (dependente de vârstă), a factorilor de risc pentru alergie și întârzierea maturizării căilor de diferențiere a Th1 favorizează sensibilizările la unul sau mai mulți alergeni și dezvoltarea memoriei imunologice (vezi capitolul Originile precoce ale alergiei).

Faza de cronicizare

Cronicizarea este determinată de:

- predispoziția genetică pentru procese reparatorii aberante și inflamație alergică activă persistentă a țesutului
- expunerea repetată la alergen și agenți infecțioși
- apariția unor relee de autoperpetuare.

Persistența inflamației zile sau ani este întreținută de menținerea în stare activă a celulelor efectoare ale alergiei (mastocite, bazofile, eozinofile, LTh2); capacitatea de autoregenerare locală din precursori a eozinofilului sub influența Il-5 agravează leziunile cronice tisulare și întârzierea apoptozei determinată de Il-3, Il-5, GM-CSF.

În unele boli alergice cronicizarea este paralelă cu recrutarea LTh17 secretor de Il-17 și Il-22. Il-17 stimulează recrutarea neutrofilelor, iar Il-22 activează celulele epiteliale.

Procesul de remodelare este specific țesuturilor inflamate și include: proliferarea fibroblastelor și depozitarea de colagen, angiogeneză, activarea unității epitelial-mezenchimală (în cazul astmului bronșic).

Factori remodelanți (23,25):

• Il-4, Il-9 și Il-13 induc metaplazia și hipersecreția celulelor producătoare de mucus.

• Il-4 și Il-13 stimulează proliferarea fibroblastelor și sinteza proteinelor matricei extracelulare.

• Il-25, Il-31, Il-33 (eliberate de celule dendritice și celule epiteliale) contribuie la amplificarea participării (LTh2 și eozinofile în infiltratul inflamator).

Scanned with OKEN Scanner

• TGF-β, superfamilie cu peste 30 proteine care reglează creşterea, este produs de eozinofile, monocite, fibroblaste, LT, plachete, celule epiteliale. Exercită acțiuni distincte în funcție de celula care îl produce, de stadiul răspunsului imun şi de diferitele semnale (unele divergente) care îl angajează. Astfel TGF-β produs de celulele reglatoare şi de cele apoptotice are efecte imunosupresive, iar cel produs de eozinofile stimulează proliferarea şi supraviețuirea fibrelor musculare netede şi a celulelor endoteliale, promovează acumularea de fibroblaste, creşterea depozitului de colagen, favorizând fibroza subepitelială şi remodelarea în astmul bronşic şi esofagita eozinofilică (26). În diferite etape ale inflamației alergice TGF-3 eliberat de diverse celule are efecte pro-inflamatorii.

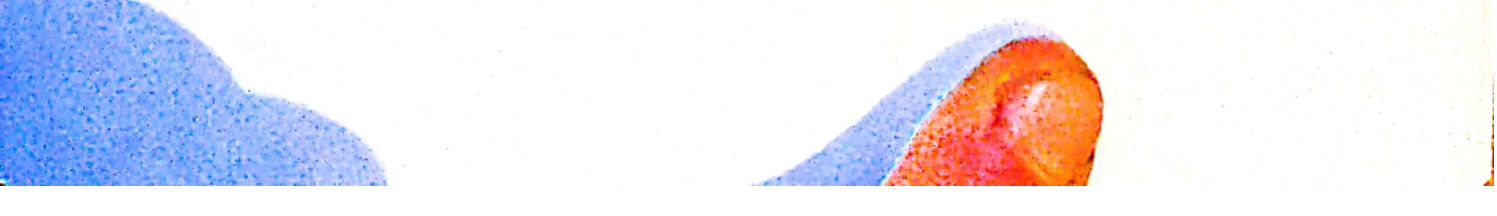
• Alți factori remodelanți: factorul de creştere endotelială (VEGF), factor de creştere derivat din plachete (PDGF), factorul de creştere a fibroblastelor (FGF), factorul de creştere epidermală, factorul de creştere nervoasă (NGF), factor de creştere a țesutului conjunctiv (CTGF) şi factorul de creştere insulin-like (IGF-1).

Infiltrarea ulterioară cu Th1 şi Th17 are o contribuție importantă la cronicizare prin îmbogățirea mediului citokinic şi întreținerea activității celulelor inflamatorii.

Se creează condiții pentru amplificarea şi perpetuarea leziunilor epiteliale, depozitări în matricea extracelulară şi angiogeneză.

Cercetări recente sugerează intervenția unui mecanism de autoimunitate prin autoanticorpi anti-IgE, anti-IgG şi a autoreactivității celulelor Th1 şi Th2.

• Periostina, proteină componentă a matricei extracelulare cu rol în menținerea structurii organului şi în generarea fibrozei, este considerată un nou mediator (descoperit recent) al statusului cronic al inflamației alergice cu rol important în remodelare. Funcția de proteină matricelulară (aparține proteinelor din matricea extracelulară) este îndeplinită prin legarea la receptori (unele integrine – molecule semnal) de pe suprafața celulelor, activându-le. Periostina are o trăsătură specială, unică, pentru că leagă celule imune de celule rezidente din țesutul inflamat. Este implicată în patogeneza bolilor inflamatorii alergice (AB, DA, sialadenita sclerozantă corelată cu IgG4, otita medie eozinofilică, RA şi rinosinuzita cronică) şi non-alergice (fibroza pulmonară idiopatică şi cea indusă de medicamente, sclerodermia, retinopatia diabetică proliferativă, mielofibroza). Periostina serică poate fi un bun marker pentru încadrarea bolnavilor în mecanismul Th2 amplificat şi pentru supravegherea eficacității tratamentelor biologice (biomarker în abordarea stratificată a AB) (26).



Scanned with OKEN Scanner

Dereglarea apoptozei este un alt mecanism de întreținere a cronicizării deoarece asigură supraviețuirea celulei.

În condiții normale *apoptoza*, proces fiziologic de moarte programată a celulelor, este necesară menținerii numărului corect de celule. Celulele apoptotice sunt fagocitate fără consecințe în țesut. Spre deosebire de apoptoză, necroza este o moarte celulară în condiții patologice asociată cu eliberare de mediatori și enzime care provoacă un proces inflamator.

Supraviețuirea celulelor implicate în inflamația alergică este favorizată de semnale anti-apoptotice și de citokine Th2 (Il-3, Il-5, GM-CSF).

De exemplu supraviețuirea eozinofilelor este favorizată de (22):

• Mediatori și citokine cu efect de semnale anti-apoptotice: Il-3, Il-5, GM-CSF, fibronectina, ligand CD40.

• Semnale de supraviețuire din mastocite și eozinofile.

• Semnale din țesutul inflamat (exemplu NO blochează apoptoza mediată de receptorul Fas).

Blocanți ai semnalelor de supraviețuire: TGF-β, ligand CD69, glucocorticosteroizi.

Participarea celulelor structurale la cronicizarea inflamației alergice și în procesul de remodelare.

Celulele epiteliale nelezate regenerează într-o perioadă de timp variabilă de la un țesut la altul (de exemplu 6-17 luni în trahee și căile respiratorii inferioare). Epiteliul lezat de noxe, infecții și/sau alergeni poate regenera fără redobândire în totalitate a structurii și funcției (27).

După o leziune acută crește producerea și eliberarea de citokine specifice epiteliului (Il-1β, Il-6, TNFα) concomitent cu proliferarea celulelor progenitoare pentru acoperirea zonei lezate, cu prețul anomaliilor structurale (epiteliul pseudostratificat în bronhii) și distribuirii focale a moleculelor de adeziune.

Leziunile repetate urmate de cicluri reparatorii perturbă sever structura epiteliului, stimulează fibroblaste și miofibroblaste adiacente membranei bazale. Se asociază și alte anomalii, ca de exemplu metaplazia celulelor goblet și formarea moleculelor „cascadei" reparatorii supra-activate, facilitând tranziția mezenchimal-epitelială.

Celulele epiteliale aflate în contact permanent cu factori triggeri, eliberează mediatori implicați în declanșarea și în întreținerea răspunsului imun alergic: mediatori pro-inflamatori, factori de creștere, mediatori fibrogenetici.

TSLP și Il-33 eliberate de celulele epiteliale lezate mobilizează celule hematopoetice CD34, care migrează în țesutul afectat de inflamație și se diferențiază în mastocite, eozinofile, bazofile (hematopoeză in situ). Astfel,

Scanned with OKEN Scanner

este întreținut și agravat infiltratul inflamator. În exacerbările alergice, numărul celulelor $CD34^+$ crește în circulație, această mobilizare nefiind prevenită de glucocorticosteroizi. $CD34^+$ secretă cantități mari de citokine Th2 și, preluând semnale microbiene, eliberează Il-8 care recrutează neutrofile.

♦ *Fibra musculară netedă*, sub efectul mediatorilor eliberați de celulele epiteliale și celulele inflamatorii, își modifică masa și prezintă (28):

- contractilitate exagerată provocată de histamină, leucotriene, kinine, prostanoizi, endoteline
- proliferare sub efectul factorului de creștere epidermală, factorul derivat din plachete și endotelina 1

Pe de altă parte, este capabilă să elibereze mediatori pro-inflamatori și factori de creștere.

În aceste condiții mușchiul neted este îngroșat, îngustează ireversibil calibrul bronhiei și răspunde slab la bronhodilatatoare; ariile pulmonare periferice sunt cele mai afectate.

♦ *Fibroblastele* împreună cu miofibroblastele și fibrocitele provoacă (frecvent) fibroză subepitelială sub stimularea TGF-β. Mai mult, miofibroblastele migrează din stratul muscular către suprafața căilor respiratorii (observații experimentale). Eozinofilele prezente în mucoasa bronșică și esofagiană (esofagita eozinofilică) au rol important în activarea fibroblastelor/miofibroblastelor, agravând fibroza subepitelială.

♦ *Vasele de sânge*, afectate de mediatorii din inflamația alergică, sunt dilatate sub efectele conjugate ale: monoxidului de azot, peptidului corelat cu gena calcitoninei, histaminei, PGE2. Exudarea plasmatică la nivelul venulelor postcapilare este provocată de histamină, cisteinleucotriene, kinine, PAF. Cronicizarea și remodelarea țesutului afectat de inflamație alergică se însoțește de formarea de vase noi (angiogeneză), întreținută de nivelurile ridicate ale factorului de creștere endotelială (VEGF) și TNFα (29).

♦ *Participarea sistemului nervos*

Celulele infiltratului inflamator prin mediatori pro-inflamatori și neurotrofine stimulează nervii senzoriali inducând tuse, strănut, prurit, bronhoconstricție, secreție de mucus. PGE2, bradikinina și neurotrofinele produc hiperalgezie în căile respiratorii și în piele.

Neuropeptidele (substanța P, neurokinina A și peptidul corelat cu gena calcitoninei) sunt eliberate din terminațiile nervilor senzoriali în focarul de inflamație în care sunt situate în contact fizic cu celule inflamatoare (mastocite și eozinofile) și cu celule structurale. Pe de altă parte, celulele inflamatoare pot prezenta receptori pentru neuropeptide. Mecanismul

Scanned with OKEN Scanner

neurogenic al inflamației alergice este mai bine studiat în rinita alergică și dermatita atopică (30).

Neurotrofinele: factorul de creștere nervoasă (NGF) și factorul neurotrofic derivat din creier, sunt citokine produse de mastocite, limfocite, macrofage, eozinofile și celule structurale (celule epiteliale, fibroblaste, keratinocite, celule musculare netede). Influențează sistemul nervos autonom (funcția, proliferarea și supraviețuirea) și nervii senzoriali, crescând excitabilitatea și producerea tahikininelor. Pe de altă parte, acționează ca factori de creștere pentru mastocite, amplifică chemotaxia și supraviețuirea eozinofilelor.

Stresul prin activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului neuroendocrin reduce eliberarea Il-12 și agravează răspunsul Th2. Stresul cronic induce corticorezistența inflamației alergice (31).

♦ *Celulele secretoare de mucus* au fost poziționate ca partenere ale răspunsului imun înnăscut, hipersecreția de mucus fiind o trăsătură importantă a răspunsului imun alergic. Hiperplazia glandelor și hipersecreția de mucus sunt stimulate de citokine Th2: Il-13 (care influențează vâscozitatea), Il-4, Il-9, Il-17, Il-25. Alți factori de amplificare a secreției de mucus sunt ATP și receptorii factorilor de creștere epitelială care au multiple influențe (directe și indirecte) prin stres oxidativ sau activări de proteinaze (32).

Toleranța imună

Toleranța specifică de alergen este urmarea intervenției unor mecanisme complexe care duc la devierea răspunsului LT către LTreg, a LB către LBreg, supresia celulelor efectoare ale răspunsului și inflamației alergice, dominația funcțională a celulelor și a mediatorilor anti-inflamatori (33, 34).

Toleranța centrală se desfășoară în timus sub influența celulelor epiteliale în etapa de selecție și dezvoltare a progenitorilor limfocitului T. „Instruirea" pentru discriminarea self-ului de non-self debutează în cortexul timic (regiunea subcapsulară) favorizată de contactul receptorilor LT cu moleculele de histocompatibilitate ale celulelor epiteliale timice. Limfocitele T autoreactive sunt supuse procesului de deleție (selecție negativă), ca urmare a exprimării liganzilor efectori ai apoptozei (moarte celulară activă-indusă) (35, 36).

Urmează migrația LT de la cortex către medulara timusului, timp în care celula se maturizează și exprimă molecule markeri CD3, TCR, CD4+, CD8+. Este continuat procesul de selecție a LT care vin în contact cu auto-Ag prezentați de celulele epiteliale, celulele interdigitate și macrofage din joncțiunea corticomedulară.

LTCD4+ mature care recunosc self-Ag și nu au fost supuse deleției devin LTreg centrale care trec în periferie.

Scanned with OKEN Scanner

Mutația genei Aire care anulează procesele de selecție și deleție timică favorizează producerea de infiltrate în organe cu LT autoagresive formatoare de autoanticorpi (poliendocrinopatia autoimună-obținută experimental) (37).

Mecanisme ale toleranței periferice:

- inducția toleranței LT efectuată de citokine eliberate din celule tisulare

- supresia LTefector prin intervenția LTreg mediată de TGFβ și Il-10

- inducția toleranței imune efectuată de CD tolerogene (subset care include CD mieloide, CD plasmocitoide și celule Langerhans) care stimulează LT numai prin intermediul receptorului de preluare a alergenului, fără participarea receptorilor co-stimulatori (receptorii limfocitari CD28, ICOS, CD2 care recunosc liganzi exprimați pe suprafața celulei prezentatoare de Ag: proteinele B7, CD80, CD86, ICOSL, LFA-1). În această situație apare anergia LT (nu răspunde la prezența alergenului, nu produce Il-2, nu proliferează) (38).

- ignorarea LT efector ca rezultat al unei separări de celulele tisulare (exemplu: distanțarea epiteliului respirator de celulele imune în astmul bronșic)

- toleranță prin privilegiu imunologic (lipsă de răspuns inflamator la introducerea unui Ag); a fost evidențiată în creier, ochi, placentă, foetus, testicule. Celulele din aceste țesuturi supresează sau produc deleția celulelor activate prin multiple mecanisme: secreție TGFβ și Il-10, stimularea apoptozei, moarte programată prin ligand 1 sau prin factori de necroză tumorală.

- reglare reciprocă între subseturile LT helper.

Limfocitul T reglator și LB reglator au multiple efecte supresive (vezi capitolul Parteneri în inflamația alergică).

Imunoglobulina G4 (IgG4). La individul sănătos expunerea la alergen induce un răspuns variabil, de la nivele scăzute la nivele relativ mari de IgG4, IgG1 și IgA cu absența sau cu răspuns slab al IgE.

Un răspuns IgG4 puternic ilustrează o activare a toleranței specifice pentru alergen, clinic asociindu-se cu ameliorarea simptomelor; este un marker de eficiență a imunoterapiei specifice de alergen.

IgG4 inhibă formarea de complexe imune și se leagă la receptorii FcγRII și FcγRIII. Legarea la receptorii FcγRII are efecte inhibitoare (39):

- inhibă FcεRII dependenți de legarea alergenului la IgE specifice fixate rezultând scăderea activității Th2

- scade comutarea limfocitelor B către plasmocite secretoare de IgE

- inhibă activitatea bazofilelor

Scanned with OKEN Scanner

IgG4 scade degranularea mastocitelor şi bazofilelor induse de IgE concomitent cu scăderea prezentării antigenului prin competiționarea legării la celula prezentatoare.

Apicultorii nonalergici, în sezonul de lucru, au valoarea serică a IgG4 de 1000 mai mare față de IgE specific, comparativ cu cei alergici, aspect care depinde de numărul de înțepături de albine.

Imunoglobulina A secretorie (IgAs) produsă de plasmocitele din mucoase are rol important anti-infecțios şi previne aderența/penetrarea alergenilor prin barierele mucoase. Prezența componentei secretorii („s") creşte stabilitatea şi funcția IgA. Nivelele protectoare ale IgAs la sugari şi copiii mici depind de diversitatea şi stabilitatea microbiomului mucoaselor.

Studii prospective au evidențiat efectul protector al nivelelor crescute ale IgA în sângele periferic prin reducerea semnificativă a riscului de wheezing recurent şi de apariție a astmului bronşic alergic la copii cu sensibilizări dovedite la vârsta de 1 an. Copilul alăptat beneficiază de IgAs din laptele matern.

În condiții normale valoarea IgA (în sânge şi secretată de mucoase) este redusă şi vulnerabilă la vârste mici (Fig.5).

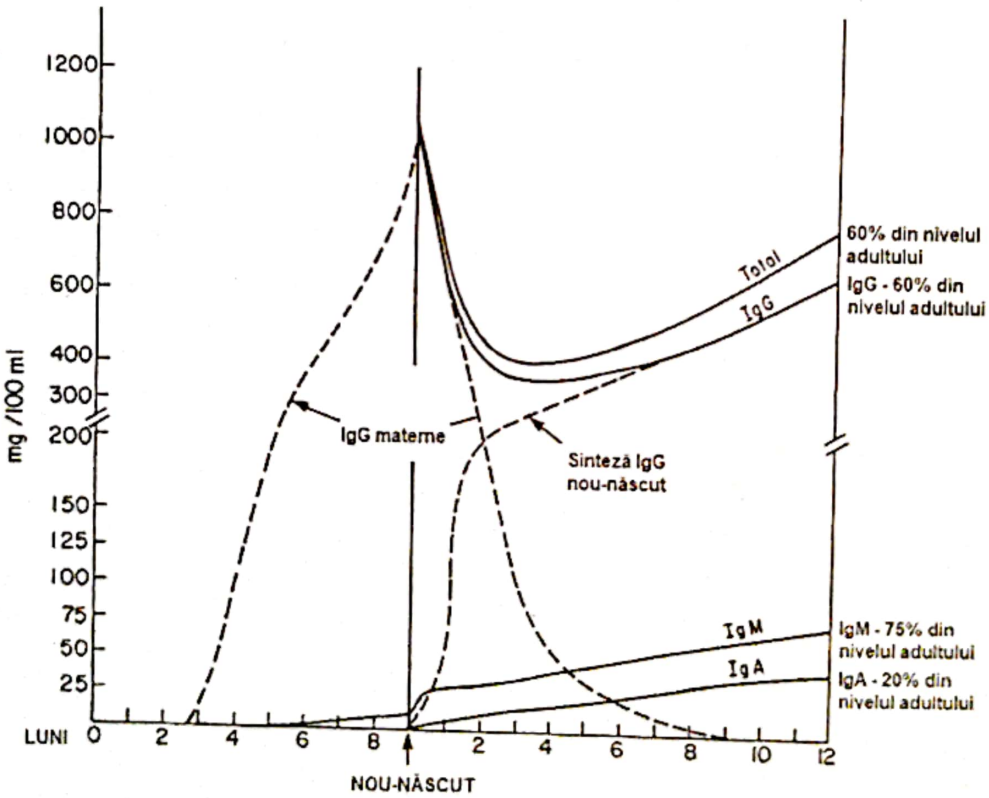


Fig. 5. Evoluția nivelului imunoglobulinelor serice G, M şi A la făt şi în primul an de viață (40)

Maturizarea acestui mecanism de apărare este un proces îndelungat (ani), sabotat de infecțiile respiratorii (mai ales virale) şi corticoterapie

Scanned with OKEN Scanner

(generală, locală). La copiii atopici, valorile scăzute ale IgAs favorizează infecțiile respiratorii recidivante, wheezing-ul recurent şi creşterea semnificativă a frecvenței alergiilor.

Familia interleukinei 10 (Il-10) (41) produsă de toate leucocitele (inclusiv LTh1 şi LTh2), dar în cantități mai mari este produsă de LTreg. (Tr1 şi $CD4^+CD25^+$Treg), monocite, CD imature, macrofage, limfocitul T citotoxic.

Il-10 are efecte de supresie a inflamației alergice prin:

- inhibiția producerii şi eliberării de mediatori din monocite şi macrofage
- inhibiția prezentării antigenului şi creşterea fagocitozei
- scăderea producerii de Il-2 şi IFNγ de către Th1 şi stimularea Th2 pentru producerea de Il-4 şi Il-5
- reduce durata de supraviețuire a eozinofilelor.
- asigură declanşarea diferențierii limfocitelor B în plasmocite secretoare de IgG4.

Principala consecință a acestor efecte constă în scăderea eozinofiliei, reducerea producerii citokinelor Th2 şi a IgE.

Expunerea sugarului la fum de țigară diminuează producerea Il-10 în CD, agravând riscul de alergie sau evoluția alergiei exprimată clinic.

Familia interleukinei 12 (Il-12) cuprinde: Il-12, Il-23, Il-27, Il-35.

Il-12 este produsă de celulele dendritice (CD), celule Langerhans, fagocite mononucleare, limfocite B, polimorfonucleare neutrofile şi mastocite. Acționează ca citokină anti-inflamatoare prin promovarea diferențierii LTh1; stimularea producerii de IFNγ susține proliferarea şi activarea NK, reduce proliferarea Th2 şi eozinofilia tisulară (23).

Funcția Il-12 poate fi afectată genetic de mutația lanțului β_1 (domeniul extracelular) al receptorului Il-12.

Il-23 secretată de CD activate şi, în cantități mai reduse, de macrofage, are rol activator pentru LT, NK, CD, macrofage şi inductor în proliferarea LTh17.

Il-27 produsă de macrofage, CD, celule endoteliale şi NK, acționează sinergic cu Il-12 în inducția diferențierii şi activării LTh1 şi NK.

Il-35 produsă de LTreg şi LBreg promovează proliferarea acestor limfocite şi mediază activitatea lor supresivă. Are valori crescute în LTFoxP3 şi contribuie la funcția lor supresoare (date experimentale). La om a fost izolat un subtip de LT induse de Il-35 care îşi exercită funcția supresivă numai în prezența acestei interleukine.

Factorul de creştere tumorală β (TGFβ) induce şi menține toleranța periferică prin următoarele mecanisme (42):

Scanned with OKEN Scanner

- intervine în conversia limfocitelor T naive în limfocite Treg.
- supresează diferențierea celulelor T helper
- reduce producerea de citokine
- supresează macrofagele, celulele dendritice şi celulele NK
- activează expansiunea şi capacitatea imunosupresivă a Treg (inclusiv a FoxP3Treg.-inductibile).

Acțiunea inhibitoare asupra LTh2 este efectuată prin supresia factorului nuclear GATA-3, iar scăderea activității Il-4 prin supresia STAT6.

Mediatori anti-inflamatori şi imunosupresivi lipidici (43)

PGE2 inhibă macrofagele, celulele epiteliale, eozinofilele (in vitro).

Lipoxinele rezultate din metabolizarea acidului arahidonic pe căile 5 şi 15-lipooxigenazei, au efect inhibitor asupra cisteinilleucotrienelor; valoarea lor este redusă în astmul sever şi în fenotipul provocat de sensibilizarea la aspirină.

Resolvinele sunt molecule anti-inflamatorii rezultate din metabolizarea acizilor graşi omega-3; resolvina E_1 întrerupe diferențierea LTh17 prin inhibarea Il-23 şi Il-6.

Protectinele sunt mediatori lipidici care, experimental, au redus inflamația căilor respiratorii din astmul bronşic; în clinica umană a fost evidențiată valoarea redusă a protectinelor îm condensatul aerului exhalat în exacerbarea astmului bronşic.

2,3 dioxigenaza indolaminei (IDO), enzimă implicată în metabolizarea triptofanului, promovează toleranța la alergen prin efect direct supresiv asupra limfocitului T şi prin efect mediat de CD. Valorile scăzute în CD favorizează sensibilizarea la alergenul Der p1; corticoterapia activează secreția de Il-10 şi restaurează IDO.

Cortizolul endogen este un protector, prin multiple mecanisme, a răspunsului alergic; scăderea cortizolemiei în cadrul ritmului fiziologic circadian favorizează exacerbările nocturne ale astmului bronşic (vezi capitolul Tratamentul farmacologic în bolile alergice – date generale).

Mecanism nuclear limitant în cascada alergică.

Microacizii ribonucleici (miARN) sunt lanțuri scurte (aproximativ 23 nucleotide), monohelicoidale, noncodante, care pot influența expresia unor grupuri de gene prin represia mecanismului de translație (silențiozitate posttranscripțională a genelor), mai ales prin legare la mesagerul ARN. În acest proces se produce degradarea sau inhibiția translației ARN.

miARN sunt necesari funcției imune normale. Implicațiile în modularea a multiple procese asociate cu alergia şi persistența atopiei au fost sugerate de indentificarea miARN cu profil alterat în astmul bronşic, rinita alergică, esofagita eozinofilică şi dermatita atopică.

Scanned with OKEN Scanner

În celula dendritică activată prin provocarea cu alergen, suprareglarea expresiei miARN-155 se însoțește de creșterea ATP prin scăderea activității ATP-azei (probabil prin supresia transcripției). miARN-155 atenuează răspunsul LTh2 prin supresia c-Maf, care este un transactivator al promotorului Il-4. De asemenea, controlează și activitatea celulelor dendritice determinată de receptorul FcεRI prin reglarea componentelor unui semnalizator nuclear.

În condiții experimentale, blocarea selectivă a miARN-126 a inhibat expresia GATA-3 scăzând răspunsul mediat LTh2 la șoarecele sensibilizat. miARN-155 a redus eozinofilia din căile respiratorii, a scăzut capacitatea intervenției CD în diferențierea LTh2, a scăzut chemotaxia și secreția Il-1β (44).

miARN candidează ca țintă terapeutică alături de alte tratamente biologice în alergiile persistente cu potențial de agravare (45).

Mono și polisensibilizarea

Sensibilizarea, fenomen în creștere, debutează în copilărie, frecvent, cu sensibilizare la o singură proteină (din alimente sau alergeni pereni) dar, în evoluție, o proporție semnificativă de bolnavi devin polisensibilizați.

Monosensibilizarea și paucisensibilizarea se caracterizează prin răspuns IgE la unul sau la un număr limitat de alergeni (aspect dovedit de valorile serice crescute ale IgE specifice și de pozitivitatea testului cutanat). La copilul mic, spre deosebire de adult, monosensibilizarea evoluează frecvent către polisensibilizare în următoarele etape de vârstă (46).

Polisensibilizarea se exprimă prin reactivitate IgE concomitentă la mai mulți alergeni necorelați biologic (de exemplu amestec de alimente); la nivel molecular se produc IgE specifice pentru fiecare din moleculele alergenice din amestec. Rezultatele testelor privind mono sau polisensibilizarea diferă dacă se utilizează extracte totale înalt purificate de alergen sau componente ale alergenului. Frecvența pacienților polisensibilizați crește datorită alergiilor încrucișate. Aprofundarea studiilor privind interacțiunile alergen-anticorp a evidențiat că legarea încrucișată este favorizată de asemănări structurale între alergeni, când se depășește 70% din identitatea secvențelor primare, deci existența unui epitop similar, cu aceeași configurație spațială și apartenență la aceeași familie de proteine. Există și alergie încrucișată favorizată de determinanți carbohidrați conservați, alergie încrucișată cu panalergeni și între alergeni necorelați, non-homologi (47).

Exemplificări de reacții alergice încrucișate (frecvențe procentuale în loturi de polisensibilizați) (date sistematizate de 48):

- lapte de vacă – lapte de capră, oaie (90%)
- lapte de vacă – carne de vacă (10%)

Scanned with OKEN Scanner

- diverse specii de pepeni (90%)
- diverse crustacee (75%)
- rosaceae (măr, pară, piersică) (35%)
- diverse specii de nuci (37%)
- diverse graminee (20%)
- nuci – legume (50%)
- polen mesteacăn – rosaceae (50%)
- latex – kiwi, banana, avocado (11%)

Valorile crescute ale IgE serice reflectând polisensibilizare precoce (la vârstă mică) sunt predictive pentru evoluția alergiei la vârsta de adolescent. La vârstă mică debutul rinitei alergice se corelează frecvent cu monosensibilizarea; astmul bronşic şi dermatita atopică se asociază mai frecvent cu polisensibilizarea şi evoluează ca multimorbiditate alergică (49).

Cuantificarea sensibilizării atopice (suma nivelelor IgE specifice serice sau suma dimensiunilor papulei la testul cutanat) efectuată precoce la copii cu wheezing recurent s-a dovedit un test discriminator pentru identificarea copiilor cu risc crescut pentru astm bronşic (50). *Suma nivelelor IgE serice specifice față de aeroalergeni este predictivă pentru exacerbări severe și crește în corelație cu numărul de infecții acute respiratorii spitalizate* (Sly şi colab 2008 citat de 50).

Mono şi polisensibilizarea sunt expresia unor fenotipuri distincte ale alergiei privind răspunsul prin IgE, probabil prin reglare genetică diferită. Afirmația este susținută de:

- diferențierea bolnavilor prin nivele ale IgE (scăzute la monosensibilizați, sau frecvent crescute la polisensibilizați), sugerând o dihotomie a responderilor.
- existența răspunsurilor IgE asociate cu alți markeri ai activării imunității Th2 în cosensibilizări la alergeni necorelați biologic.
- polisensibilizarea poate avea aspectul de răspuns IgE amplificat, policlonal, față de un număr mare de componente ale aceluiaşi antigen.
- identificarea a două tipuri de mecanisme imuno-genetice ale răspunsului crescut al IgE: specifice antigenului şi non-specifice antigenului. În acest sens moştenirea genetică conține enigme nedescifrate, deoarece au fost identificați şi indivizi cu gene asociate non-răspunsului IgE.

Scanările genomice (GWAS) au pus în evidență seturi de gene comune suprapuse asociate cu multimorbidități alergice (astm bronşic, rinită alergică, dermatită atopică), însoțite de valori mult crescute ale IgE serice. Există şi locusuri de susceptibilitate izolate corelate cu anumite boli alergice (51).

Intervenția HLA în răspunsul IgE al mono şi polisensibilizaților este bine dovedită (exemplificări) (46):

Scanned with OKEN Scanner

- variantele HLA-DQ/DR au fost asociate cu alergia la alune şi mai puțin evident cu alergia la ou şi lapte. Moleculele HLA-DR sunt mai frecvent asociate cu monosensibilizare şi răspuns slab IgE (bine dovedit în alergia la alune) iar moleculele HLA-DQ au o frecvență mai mare la cei cu răspuns IgE crescut şi polisensibilizare.

- subiecți DRB1*1104 se caracterizează prin răspunsuri IgE slabe în alergia la Parietaria iar subiecții DRB1-101 prin răspunsuri IgE puternice. Acest aspect sugerează intervenția unui mecanism de restricție genetică.

Regiunea C11orf30LLC32 a fost propusă ca locus comun al bolilor alergice, implicată în următoarele situații: valori serice crescute ale IgE, polisensibilizare, eozinofilie, multimorbidități alergice (52).

Intervenția resetărilor epigenetice a fost sugerată de asocierea diferitelor concentrații ale IgE cu metilarea unor loci ai eozinofilelor. Diferențele au fost semnificative în cazul subiecților cu nivele crescute ale IgE atât la cei cu astm bronşic cât şi la cei fără astm bronşic (53).

Factori din mediu (aeroalergeni, nutriționali, infecții virale/bacteriene, factori care influențează microbiomul etc.) acționează în postura de cofactori la individul cu predispoziție genetică. Acțiunea lor „in utero" are un impact vizibil în frecvența şi heterogenitatea manifestărilor alergice la vârstă mică.

În diverse etape de vârstă ale copilului domină ca frecvență anumite fenotipuri de alergie (cu evoluție izolată sau în co-morbidități):

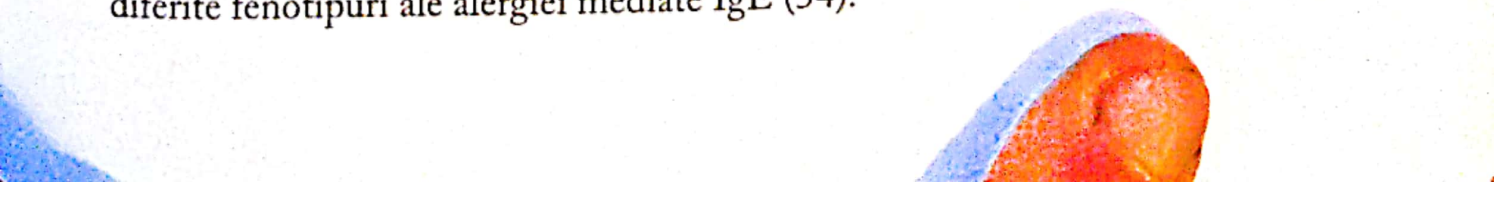
- 3 luni-2 ani: alergia se exprimă clinic ca dermatită atopică, alergie alimentară, wheezing recurent. Alergenii incriminați (cei mai frecvenți) sunt proteine din ou, lapte de vacă, grâu, soia şi aeroalergeni (acarieni, animate de companie); debutul prenatal al sensibilizării este posibil. Prezența IgE serice specifice, la nivel redus (sub 0,7 kU_A/l.), la vârsta de 6 luni, la copii simptomatici (frecvent dermatită atopică) s-a dovedit predictivă pentru apariția ulterioară a polisensibilizărilor şi a multimorbidităților alergice.

- 2-5 ani: continuă patologia debutată sub 2 ani. Astmul bronşic debutat sub vârsta de 2 ani continuă să evolueze ca fenotip persistent (în diverse trepte de severitate). Expunerea la aeroalergeni se amplifică (acarieni, animale, polenuri) însoțindu-se de riscul asocierii rinitei/rinoconjunctivitei alergice. Până în jurul vârstei de 3 ani domină sensibilizările alimentare, urmând creşterea frecvenței sensibilizărilor la polenuri.

- la adolescenți şi adulți se reduce frecvența alergiilor alimentare (până la 10%), dominând alergiile respiratorii ca fenotipuri cu evoluție persistentă.

Fenotipuri ale manifestărilor alergice conturate de răspunsul prin IgE

Nivelele variabile ale răspunsului prin IgE şi ale inflamației eozinofilice, corelate cu particularități anamnestice, au dus la gruparea bolnavilor în diferite fenotipuri ale alergiei mediate IgE (54):



Scanned with OKEN Scanner

- bolnavi cu istoric familial negativ pentru alergie, cu răspuns IgE scăzut, restricționat la un singur alergen, cu sau fără simptome clinice. Prezența simptomelor este provocată de o expunere susținută la alergen și eventual modificarea acestuia (exemplu polenul pomilor învelit în poluanți rezultați din trafic). SPT se pozitivează în sezon iar manifestarea clinică cea mai frecventă este RA.

- bolnavi cu istoric familial pozitiv pentru alergii asociat cu răspunsuri IgE puternice, policlonale (număr crescut de componente și valori crescute), cu debut precoce, cu multimorbidități (frecvent), cu evoluție persistentă a manifestărilor alergice și răspunsuri variabile la tratament.

- fenotip cu răspuns policlonal puternic al IgE caracterizat de valori crescute ale IgE totale, dar SPT și IgE specifice serice negative (foarte rar pozitive). Asocierea acestor caracteristici cu absența unui istoric familial de alergie conturează un fenotip particular de alergie manifestat prin rinosinuzită, AB și polipoză nazală cu inflamație tip LTh2 în polipi. În această formă există o producție locală, tisulară și intensă de IgE față de câteva sute de aeroalergeni, dar și față de enterotoxina stafilococului (frecvent).

- fenotipuri intermediare care cuprind: răspunsuri policlonale IgE la subiecți fără istoric familial de alergie, întreținute probabil de poluanți și/sau infecții virale și răspunsuri IgE restricționate la câțiva alergeni.

Există fenotipuri în care inflamația eozinofilică nu este asociată cu IgE (boli eozinofilice fără alergie mediată IgE) prezente la adulți și copii: AB, RA, rinosinuzită, unele forme ale DA și esofagita eozinofilică.

Aspectul heterogen al diferitelor modalități de răspuns prin IgE, al manifestărilor clinice (unice sau multimorbidități), al răspunsului la tratament la diferite vârste are o patogenie complexă care păstrează multe enigme.

• Există indivizi la care semnalele de alergie dependentă de IgE apar mai târziu, crescând cu vârsta, în timp ce importanța istoricului familial scade; dar importanța factorilor genetici nu poate fi negată nici în cazurile în care alergia se manifestă tardiv, la adult (55).

• Copiii mici cu istoric familial pozitiv pentru alergie pot evolua:

- ca polisensibilizați cu multimorbidități alergice încă din etapa de preșcolar

- prezintă numai monosensibilizări și vor intra în categoria polisensibilizați câțiva ani mai târziu

- sunt asimptomatici și, în timp, devin sensibilizați (mono sau paucisensibilizare) și simptomatici.

• Monosensibilizarea după pubertate sau mai târziu (frecvent la polenuri) evoluează cu răspuns IgE monoclonal și simptome durabile. Pato-

Scanned with OKEN Scanner

genetic intervin, probabil, cofactori din mediu (exemplu poluanți care modifică molecula de alergen).

Preşcolarii pot dezvolta precoce polisensibilizări şi multimorbidități alergice cu evoluție persistentă, pentru unii toată viața. Monosensibilizarea şi evoluția limitată la câțiva ani, posibilă la unii copii din această categorie de vârstă, poate avea la bază existența unor mecanisme genetice limitante eficiente.

• Debutul tardiv (copii mari şi adolescenți) al polisensibilizării evoluând cu multimorbidități, sau monosensibilizarea dobândită după pubertate, pot fi datorate mai ales intervenției mediului; istoricul familial poate fi prezent sau absent.

Multimorbidități alergice

Co-morbiditatea este prezența uneia sau mai multor boli (cu elemente patogenetice comune sau diferite) apărute adițional la boala primară (Fig.6). Acest aspect a fost încadrat ca „marş alergic", concept reconsiderat în baza studiilor genetice.

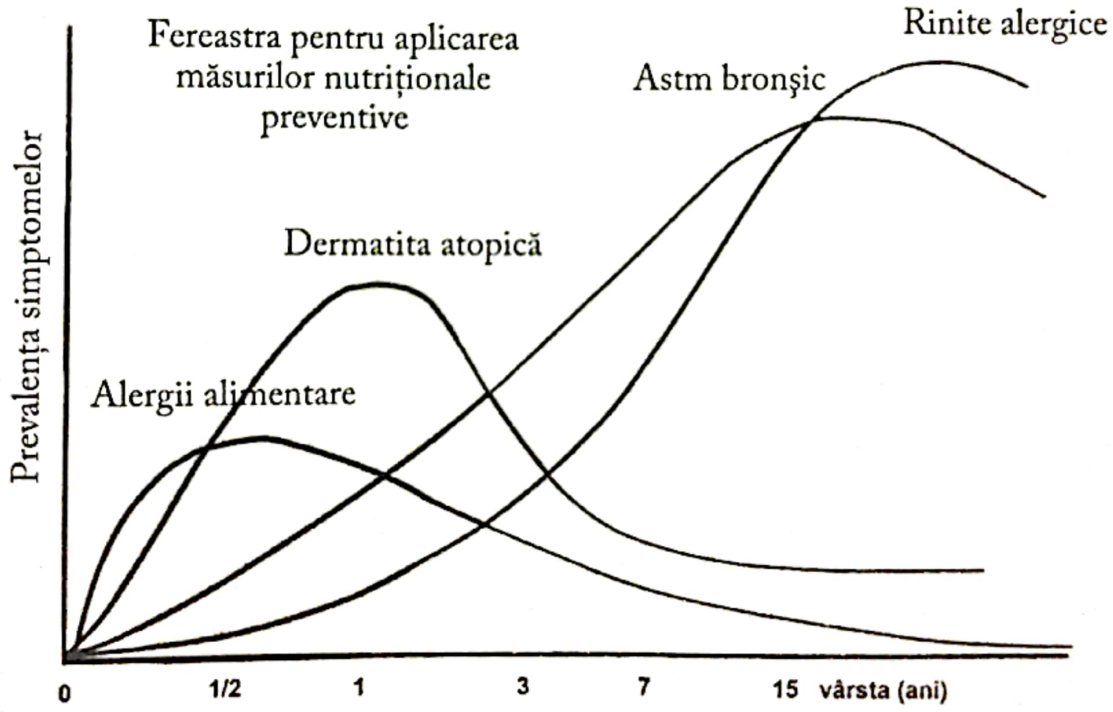


Fig. 6. Prevalența manifestărilor alergiei pe grupe de vârstă.
Un număr de copii prezintă simultan simptome ale acestor boli

Termenul de *„multimorbidități"* a fost acordat pentru co-aparițiile bolilor alergice fără o informație clară asupra manifestării primare. Proiectul MeDALL care şi-a propus descifrarea complexității fenotipurilor alergice

Scanned with OKEN Scanner

corelate cu IgE din copilărie până la adultul tânăr a adus elemente noi privind multimorbiditatea alergică (56).

Conceptul de marş alergic în copilărie a apărut pe baza raportărilor clinice care semnalau apariţia secvenţială a manifestărilor precoce ale alergiei mediată IgE. Dar eşalonarea manifestărilor alergice din „marşul alergic" şi evoluţia ondulantă a prevalenţei corelată cu vârsta nu se regăseşte în toate cazurile. Debutul precoce al DA nu este totdeauna explicat prin alergie alimentară şi, nu în toate cazurile, este urmat de astm bronşic. Pe de altă parte manifestările alergice pot debuta la orice vârstă şi aproximativ jumătate dintre cazurile de astm bronşic nu pot fi înscrise patogenetic în alergie.

Numai 38% dintre copiii înscrişi în „marşul alergic" au avut sensibilizare IgE dovedită (evaluaţi la vârsta de 4-8 ani). Pentru aceste cazuri a fost sugerată ipoteza existenţei prenatale a unor semnale activatoare ale LTh2, persistente postnatal, sau intervenţia unui mecanism patogenetic comun manifestărilor concomitente ale alergiei. Pe de altă parte s-a constatat că sensibilizarea (dovedită la sugari şi copii mici cu wheezing recurent) este factorul major de legătură între debutul precoce al dermatitei atopice şi apariţia alergiei respiratorii (46,57).

Confirmarea precoce a sensibilizării specifice la copii cu dermatită atopică este propusă ca predictivă pentru apariţia diverselor alergii ulterioare. Peste 40% dintre sugarii şi copiii mici cu dermatită prezintă alergie alimentară frecvent prin sensibilizare la proteine din lapte de vacă şi/sau albuş.

Existenţa cazurilor cu multimorbidităţi alergice la care sensibilizarea IgE nu poate fi dovedită confirmă importanţa implicării mecanismelor genetice şi epigenetice în patogenia alergiei.

Mutaţiile genei filaggrinei se pot asocia încă din primul an de viaţă cu dermatită atopică (exemplu alergie la acarieni) şi non-atopică. *Defectele barierei favorizează sensibilizarea cutanată şi, ulterior, acelaşi alergen sensibilizează căile respiratorii.* Astfel, veriga patogenetică principală care leagă dermatita atopică de astmul bronşic este sensibilizarea, alergenul pătrunzând pe cale dualã (cutanată şi respiratorie) (50).

Vârsta exprimării clinice a sensibilizărilor este variabilă, dependentă de particularităţile genetice ale individului, sensibilizarea prenatală, infecţiile precoce, alergenul/alergenii la care a fost expus, starea de nutriţie, starea microbiomului.

Prezenţa co-morbidităţilor alergice la vârsta de 4 ani, cu sau fără sensibilizare IgE, au avut risc crescut de evoluţie paralelă cel puţin până la vârsta de 8 ani (limita studiată), comparativ cu cei care la 4 ani aveau o singură boală alergică (58).

Scanned with OKEN Scanner

Analiza genomică complexă a identificat 11 variante genice noi care se însoțesc de risc pentru asocierea rinitei alergice cu astmul bronşic (Ferreira 2014 citat de 46).

Frecvența crescută a bolilor atopice în anumite familii sugerează existența unor seturi comune de gene de risc alergic, transmisibile. Studiile genomice pe loturi de gemeni cu alergie mediată IgE au evidențiat asocieri de gene predispozante la cei cu multimorbidități alergice dar exprimate clinic diferențiat: dermatita atopică asociază, în timp, astm bronşic (85% cazuri) şi rinită alergică (85% cazuri), pe când asocierea astm bronşic-rinită alergică afectează până la 90% cazuri, la diferite vârste. Desigur, în cazul gemenilor trebuie luate în considerație prematuritatea şi greutatea mică la naştere, cunoscuți factori de risc pentru atopie şi evoluția multimorbidităților atopice.

Numeroasele studii au documentat importanța intervenției factorilor din mediu, dar în cazul multimorbidităților familiale se conturează dominația factorilor genetici. Scanările genomice (GWAS) au pus în evidență seturi de gene comune suprapuse, asociate cu multimorbidități alergice (astm bronşic, rinită alergică, dermatita atopică), amploarea secreției IgE (reflectată de IgE serice) şi locusuri de susceptibilitate izolate corelate cu anumite boli alergice (51.).

Bousquet (2015) a afirmat: „câteva seturi de gene fetale rămase active (nesilențioase) acționează postnatal în combinație şi induc o inflamație imună cu mecanism IgE, remodelări şi multimorbidități. Mecanismele epigenetice sunt esențiale pentru activarea acestor gene şi dezvoltarea bolilor alergice" (46).

Multimorbiditățile alergice au traiectorii diferite în timp şi pot apare şi la cazuri fără dovezi ale sensibilizării IgE; anunță frecvent persistența/ cronicizarea alergiei cu diverse grade de severitate a suferinței de organ, cu sau fără dovezi ale sensibilizării IgE.

Bolile alergice asociate în co-morbidități pot evolua cu severitate diferită. În asocierea rinită alergică-astm bronşic au fost raportate 4 situații: evoluție uşoară pentru ambele boli, astm bronşic sever asociat cu rinită alergică uşoară, astm bronşic uşor asociat cu rinită alergică severă şi ambele boli cu evoluție severă. Această departajare are reflectare practică în individualizarea farmacoterapiei (59).

Concomitența manifestărilor alergice, caracterizate prin răspuns LTh2, producerea IgE, inflamație LTh2 şi deficitele barierelor din calea alergenilor pot avea origine embriologică. În alergia de organ se asociază modificări genice ectodermice sau endodermice: rinita alergică şi dermatita atopică asociază gene ale ectodermului, iar astmul bronşic gene ale endodermului.

Scanned with OKEN Scanner

Inflamația cronică alergică cu remodelare ar putea fi rezultatul reutilizării capacităților morfogenetice din perioada embrionară (60).

Organogeneza oferă un suport acestor afirmații (date sistematizate de 46):

- căile respiratorii superioare şi inferioare încep dezvoltarea în a 4-a săptămână de gestație şi continuă după naştere cu reglări genice ectodermice şi mezodermice (nasul derivă din ecto şi mezoderm, plămânii din endo şi mezoderm).
- pielea derivă din ecto şi mezoderm; structurile epiteliale, unitățile apocrine, unitățile sebacee, foliculii piloşi, unitățile exocrine şi ale unghiilor provin din ectoderm.
- melanocitele, nervii şi receptorii specializați se dezvoltă din neuro-ectoderm.
- celulele inflamatorii, fibrocitele, vasele de sânge, vasele limfatice, muşchii, adipocitele, componente celulare ale nasului, plămânilor şi pielii derivă din mezoderm.
- matricea extracelulară reglează proliferarea, migrarea, diferențierea şi funcționarea diverselor celule.

Riscul precoce de alergie şi activarea diverselor componente ale cascadei inflamatorii specifice au ca substrat interrelații complexe genă-genă sau genă-mediu din care rezultă heterogenitatea bolilor alergice, evoluții ca multimorbidități, particularități imuno-histochimice şi evolutive de organ, răspunsuri diferite la tratamentul comun.

Alergia non-atopică

Cuprinde o patologie care nu se încadrează în definiția clasică a alergiei. Trăsăturile clinice şi cele ale infiltratului inflamator din țesutul afectat sunt foarte asemănătoare cu ale alergiei, dar investigațiile alergologice rămân negative. În această categorie se înscriu bolnavi diagnosticați cu astm bronşic, rinită alergică, rinosinuzită şi eczemă (61).

Patogenetic au fost propuse ca posibile mai multe mecanisme: sinteză locală de IgE, intervenția unui superantigen, alergen neidentificabil, agent infectant sau existența unui autoantigen.

Enterotoxina stafilococului auriu, denumită şi superantigen, induce formare de IgE specifice şi este capabilă să activeze mastocite, să amplifice activarea LTh2, să inhibe LT reg şi să stimuleze LTh17 (62).

Alte surse de superantigeni sunt: bacterii (inclusiv Mycoplasma), virusuri, paraziți, fungi. Superantigenii se leagă direct la molecule HLA clasa II ale celulelor prezentatoare de antigen stimulând un număr mare de LT deoarece dețin epitopi specifici multipli şi comută limfocitele B anti-super-

Scanned with OKEN Scanner

antigen. Superantigenii se pot îngloba în genomul celulelor imune, întreținând astfel o stimulare endogenă cronică (63).

Asocierea alergie-cancer

Între alergie şi cancer există o influență reciprocă. Numeroase studii epidemiologice au evidențiat prezența frecventă a markerilor alergiei/atopiei în anumite tipuri de cancer. Valori crescute ale IgE serice totale sau specifice de antigen ca şi manifestări clinice de alergie se asociază invers cu leucemia copilului, gliomul, cancerul pancreatic, incidența cancerului cerebral, melanomul, cancerul de sân sau ginecologic şi asigură o durată mai mare de supraviețuire în melanomul multiplu. Eozinofilia s-a asociat invers cu riscul de cancer colo-rectal. Pe de altă parte concentrații serice crescute ale CD23/FcεRII solubile şi ale CD30 solubil se asociază pozitiv cu limfom non-hodgkinian. Scanările genomice au evidențiat gene comune ale alergiei şi cancerului aflate într-o relație complexă, parțial descifrată (64).

Participarea partenerilor răspunsului imun alergic în apărarea anti-tumorală poate fi benefică, dar este limitată de capacitatea anumitor fenotipuri tumorale de a produce inhibitori, contracarând efectul anti-tumoral. De exemplu lanțuri libere ale IgE şi IgG4 activează mastocite care au capacitatea de a reduce tumori dar anumite fenotipuri tumorale produc inhibitori ai receptorilor specifici acestor imunoglobuline. Relația celulelor efectoare în răspunsul imun alergic (mastocite, eozinofile, macrofage, celule dendritice) cu tumora malignă diferă în funcție de particularitățile micromediului diferitelor tumori. De exemplu mastocitul poate fi pro sau anti-tumoral, eozinofilul activat de IgE specifice antigenilor tumorali distruge prin citotoxicitate celulele canceroase (în anumite tipuri de cancer), celulele dendritice amplifică diferențierea LTCD8+ specifice anti-antigeni tumorali (65).

Numărul crescut de LTh2 în limfomul hodgkinian se asociază cu supraviețuire dar, în cancerul de sân, gastric şi pancreatic LTh2, citokinele Il-4, Il-13 şi TSLP susțin dezvoltarea tumorii.

Acumularea argumentelor privind efectul protector al răspunsului imun mediat IgE anti-tumoral (în anumite tipuri de cancer) a dus la introducerea unor strategii imunoterapeutice anti-cancer ca vacinuri tumorale şi adjuvanți sau administrarea de IgE recombinat (64).

Reacțiile de hipersensibilitate la drogurile anti-cancer (platine, taxane, antracicline şi anticorpi monoclonali) reprezintă un alt aspect al relației alergologie-oncologie. Aceste reacții pot fi imediate, de severitate variabilă, de la manifestări cutanate la anafilaxie fatală, sau reacții de tip întârziat cu simptome cutanate şi sistemice severe (66).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. Sixth Edition Mosby 2001:323-343.
2. Tuano K.S., Chinen J. Adaptative immunity. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:20-29.
3. Stewart G.A., Robinson C. The structure and function of allergens. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:387-466.
4. Rezace F., Georas S.N. Breaking barriers. New insights into airway epithelial barrier function in health and disease. Am J Respir Cell Mol Biol 2014,50(5):857-869.
5. Knight D., Hirota J. Airway epithelial cells. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:287-300.
6. Dunican E.M., Fahy J.V. The role of typ 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations. Ann Am Thorac Soc 2015,12(suppl.2):S144-149.
7. Upham J.W., Xi Y. Dendritic cells in human lung disease: recent advanced. Chest 2017,151:668-673.
8. Sharquie I.K., Al-Ghoulch A., Fitton P. et al. An investigation into IgE-facilitated allergen recognition and presentation by human dendritic cells. BMC Immunol 2013,14:54.
9. Blum J.S., Wearsch P.A., Cresswell P. Pathways of antigen processing. Annu Rev Immunol 2013,31:443-473.
10. Boyman O., Kaegy C., Akdis M. et al. EAACI: biological task force papers on the use of biologic agents in allergic disorders. Allergy 2015,70:727-754.
11. Camiolo M., Gauthier M., Cohn L., Ray A. Biology of lymphocytes. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:176-190.
12. Zhu J., Paul W.E. CD4 T cells: fates, functions and faults. Blood 2008,112:1557-1569.
13. Akdis C.A., Sicherer S.H. Allergy and the immunologic basis of atopic disease. In Kligman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson's textbook of pediatrics. Ed.20 Elsevier 2016:1074-1082.
14. Bacs H.J., Bowen H., Beavil R.L. et al. IgE trimers drive SPLE-7 cytokinergic activity. Sci Rep 2017,7(1):8164.

Scanned with OKEN Scanner

15. Oettgen H.C. Immunobiology of IgE and IgE receptors. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:362-374.
16. Novac N., Oettgen H., Bieber Th., Holt P.G. Antigen presentation and IgE synthesis. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Allergy. Third Edition Mosby 2007:309-328.
17. Kay A.B. The cells and mediators in allergic inflammation. Clin Exp All Rev 2002,2:8-12.
18. Sokol C.L., Mikhak Z., Luster A.D. Chemokines. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:95-109.
19. Robinson D.S., Hamid Q., Bentley A. et al. Activation of CD4+T cells, increased Th2-type citokine MRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation challlenge in atopic asthmatics. J Allergy Clin Immunol 1993,92:313-324.
20. Canonica G.W., Ciprandi G., Buscaglia S. et al. Adhesion molecules of allergic inflamation: recent insights into their functional roles. Allergy 1994,49:135-141.
21. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X. et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. Science 1998,282:2258-2263.
22. Havrilovicz C.M., MacGlashan D.W., Saito H. et al. Effector cells of allergy. In Holgate S.T., Church M.K., Liechtenstein L.M. Allergy Third Edition Mosby Elsevier 2007: 351-373.
23. Steinke J.W., Borish L. Cytokines in allergic inflamation. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:65-80.
24. Hollams E.M., Holt P.G. The developing immune system and allergy. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis C.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and practice. Third Edition.Elsevier 2016:54-62.
25. Wisniewski J.A., Borish L. Novel cytokines and cytokine-producing T cells in allergic disorders. Allergy Asthma Proc 2011,32:83-94.
26. Szefler S.J., Wenzel S., Broun R. et al. Asthma outcomes: biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2013,19:S9-23.
27. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. Immunity 2015,43:29-40.
28. Black J.L., Panettieri R.A., Banerjee A. et al. Airway smooth muscle in asthma: just a target for bronchodilation? Clin Chest Med 2012,33:543-558.

Scanned with OKEN Scanner

29. Walters E.H., Reid D., Soltani A. et al. Angiogenesis a potentially critical part of remodelling in chronic airway diseases? Pharmacol Ther 2008,118:128-137.
30. Lacroix J.S., Landis B.N. Neurogenic inflammation of the upper airway mucosa. Rhinology 2008,46:163-165.
31. Bailey M.T., Kierstein S., Sharma S. et al. Social stress enhances allergen-induced airway inflammation in mice and inhibits corticosteroid responsiveness of cytokine production. J Immunol 2009,182:7888-7896.
32. Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and disfunction. N Engl J Med 2010,363:2233-2247.
33. Akdis M., Akdis C.A. Immune tolerance. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:44-64.
34. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immuntherapy. J Allergy Clin Immunol 2011,127:18-27.
35. Steinbrink K., Wolfl M., Jonuleit H. et al. Induction of tolerance by Il-10 – treated dendritic cells. J Immunol 1997,159:4772-4780.
36. Gentile D., Howe-Adam S.J., Trecki J. et al. Association between environmental tobacco smoke and diminished dendritic cell interleukin-10 production during infancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2004,92:433-437.
37. Metzger T.C., Anderson M.S. Control of central and peripheral toleerance by Aire. Immunol Rev 2011,241:89-103.
38. Coombes J.L., Siddiqui K.R., Arancibia-Carcamo C.V. et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces FoxP3+ regulatory T cells via TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. J Exp Med 2007,204:1757-1764.
39. Rosser E.C., Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotyp, and function. Immunity 2015,42:607-612.
40. Braun J., Stiehm E.R. The B-Lymphocyte System. In Stiehm E.R. Immunologic disorders in infants and children. 4th Edition. W.B. Saunders company 1996:35-74.
41. Bohle B., Kinaciyan T., Gerstmayr M. et al. Sublingual immunotherapy induces Il-10-producing T regulatory cells, allergen specific T-cell tolerance, and immune deviation. J Allergy Clin Immunol 2007, 120:707-713.
42. Roncarolo M.G., Gregori S., Bacchetta R. et al. Tr1 cells and the counter-regulation of immunity: natural mechanisms and therapeutic applications. Curr Top Microbiol Immunol 2014,380:39-68.

Scanned with OKEN Scanner

43. Schauberger E., Peinhaupt M., Cazares T. et al. Lipid mediators of allergic disease: pathways, treatments and emerging therapeutic targets. Curr Allergy Asyhma Rep 2016,16:48.
44. Zech A., Ayata C.K., Pankratz F. MicroRNA-155 modulates P2R signaling and Th2 priming of dendritic cells during allergic airway inflammations in mice. Allergy 2015,70:1121-1129.
45. Dissanayake E., Inoue Y. MicroRNAs in allergic disease. Curr Allergy Asthma Rep 2016,16:67.
46. Bousquet J., Anto J.M., Wickman M. et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. Allergy 2015,70:1062-1078.
47. Ciprandi G., Cirillo I. Monosensitization and polysensitization. Eur J Intern Med 2011,22:e75-e79.)(Bublin M., Breiteneder H. Cross-reactivities of non-homologous allergen. Allergy 2020,75:1019-1022.
48. Nowak-Węgrzyn A., Burks A.W., Sampson H.A. Reactions to foods. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:1294-1325.
49. Cruz A.A., Popov T., Pawankar R. et al. Common characteristics of uppper and lower airways rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA2LEN. Allergy 2007,62(suppl.84):1-41.
50. Del Giacco S.R., Bakirtas A., Bel E. et al. Allergy in severe asthma. Allergy 2017,72:207-220.
51. Collins S.A., Lockett G.A., Hollway J.W. The genetics of allergic disease and asthma. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis C.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. Third Edition. Elsevier. 2016:18-30.
52. Amaral A.F., Minelli C., Guerra S. et al. The locus C11orf30 increases susceptibility to polysensitization. Allergy 2015,70:328-333.
53. Liang L., Willis-Owen S.A., Laprise C. et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. Nature 2015,520:670-674.
54. Catani A. Epidemiology and natural history of atopic disease. In Catani.A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunoloigy. Springer. 2008,1:363-419.
55. Abrahamsson T.R., Sandberg Abelius M., Forsberg A. et al. A Th1/Th2-associated chemokine imbalance during infancy in children developing eczema, wheeze and sensitization. Clin Exp Allergy 2011,41:1729-1739.

Scanned with OKEN Scanner

56. Bousquet J., Anto J., Auffray C. et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergi): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. Allergy 2011,66:596-604.
57. Wickman M., Asarnoj A., Tillander H. et al. Childhood-to-adolscence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. J Allergy Clin Immunol 2014,133:580-582.
58. Pinart M., Benet M., Annessi-Maesano I. et al. Comorbidity of eczema, rhinitis and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. Lancet Respir med 2014,2:131-140.
59. Bousquet J., Devillier P., Anto J.M. et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: a novel concept of the MASK study. Allergy 2018,73:1622-1631.
60. Bonnanis C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol 2014,15:786-801.
61. Barnes P.J. Intrinsec asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? Clin Exp Allergy 2009,39:1145-1151.
62. Eyerich K., Pennino D., Scarponi C. et al. Il-17 in atopic eczema: linking allergen-specific adaptative and microbial-triggered innate immune response. J Allergy Clin Immunol 2009,123:59-66.
63. Barnes P.J. Pathophysiology of allergic inflammation. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:313-329.
64. Jensen-Jaronim E., Bax H.J., Bianchini R. AllergoOncology – the impact of allergy in oncology: EAACI position paper. Allergy 2017,72,6:866-887.
65. Gatault S., Delbeke M., Driss V. et al. Il-18 is involved in eosinophil-mediated tumoricidal activity again a colon carcinoma cell line by upregulating LFA-1 and ICAM-1. J Immunol 2015,195:2483-2492.
66. Bonamichi-Santos R., Castells M. Diagnoses and management of drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: reactions to taxanes and monoclonal antibodies. Clin Rev Allergy immunol 2016,doi:10.1007/s12106-016-8556-5.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL BOLILOR ALERGICE

CAPITOLUL 6

Diagnosticul bolilor alergice la copil prezintă particularități.

- Anamneza, luată de la aparținători, grevată deseori de inexactități, urmărește evidențierea riscului de alergie, contextul debutului, relația simptom-expunere, semnele și simptomele clinice ale debutului, semnele complicațiilor, totul fiind nuanțat de vârstă și durata bolii. De asemenea, se solicită date privind nivelele de control a bolii obținute sub diverse tratamente și complicațiile medicamentoase.
- Investigațiile specifice bolilor alergice au ca obiective:
  - răspunsul cutanat la introducerea alergenului prin înțepare, injectare sau epicutanat. Se recomandă ținând seama de indicațiile, contraindicațiile și factorii care influențează acest răspuns.
  - provocarea cu alergen în cazul discordanței între istoricul sugestiv și negativitatea testelor cutanate.
  - determinarea IgE serice totale și specifice.
  - cuantificarea concentrațiilor altor imunoglobuline serice.
  - alte explorări imunologice: imunofenotiparea subseturilor specifice de leucocite sau a altor tipuri de celule, proliferarea limfocitelor în prezența alergenului, explorarea eozinofilului (număr și dozarea mediatorilor), dozarea triptazei mastocitare, explorarea microbiomului.
- Abordările omice permit descifrări patogenetice, încadrarea în fenotip/endotip, evaluarea riscurilor din mediu, evaluarea imunoterapiei specifice etc.

Anamneza – particularități la copil

- Timpul acordat anamnezei, răbdarea și experiența medicului, sunt condiții care facilitează dobândirea încrederii părinților, a încrederii și prieteniei copilului, reducând riscul unor informații derutante.

Scanned with OKEN Scanner

• Anamneza detaliată se obține acordând părinților timpul necesar relatării propriilor observații privind simptomele (modalitatea exprimării clinice, severitatea, frecvența) și cauzele suspicionate. Medicul intervine cu întrebări țintite orientate de primele informații.

• Întrebările formulate, adaptate la nivelul de instruire al interlocutorilor, sunt orientate pentru obținerea unor date privind:

- prezența bolilor alergice în familie (ambii părinți alergici – risc 60-75%, un părinte alergic – risc aproximativ 50%), evoluția unei alergii în timpul sarcinii și tratamentul urmat

- antecedentele personale fiziologice și patologice constând în depistarea unor factori prenatali și intranatali de risc pentru alergie, corelați cu modul nașterii, greutatea la naștere, patologie neo-natală, tipul de alimentație, dezvoltarea staturo-ponderală, vârsta expunerii în colectivități, dimensiunea fratriei, bolile infecțioase recidivante, alte boli, vaccinările și vârsta debutului simptomatologiei.

- identificarea existenței bolilor alergice în antecedentele bolnavului (precizate sau suspicionate) în funcție de gruparea simptomelor, frecvența și gravitatea exacerbărilor, corelația cu sezonul sau cu alte expuneri la factori declanșatori din:

= alimentație (efectul introducerii și al excluderii unor alimente), relația ingestie-simptome.

= locuință: umezeala, ventilația, vechimea casei și a lucrurilor, prezența fumului de țigară, expunerea la animale și păsări, modul de încălzire, instalații de bucătărie, vecinătatea cu autostrăzi sau fabrici.

= factori din mediul extern: densitatea și caracteristicele vegetației, particularitățile climei, legătura simptomelor cu schimbarea locuinței, condiții favorizante la școală etc.

- încadrări diagnostice din antecedentele îndepărtate și imediate, oricare tratament urmat și răspunsul obținut și orice medicament supresiv care a fost administrat în zilele anterioare consultației (antihistaminic, cortizon etc.).

Anamneza se completează în funcție de observațiile culese în timpul examenului clinic, cu întrebări țintite privind suferințele de organ constatate.

Examenul clinic

Bilanțul simptomelor subiective culese din relatarea spontană a părinților/bolnavului și răspunsurile la întrebările țintite ale medicului asociate cu rezultatele examinării minuțioase pe aparate și sisteme permit orientarea către o patologice alergică.

Scanned with OKEN Scanner

La copil, în funcție de vârstă, manifestări clinice specifice grupate, orientează către o anumită patologie alergologică de organ (clasicul „marş alergic"). Observațiile clinice grupate care conturează fenotipul bolii rezultă din caracteristica genotipului. Aprofundarea diagnosticului constă în conturarea endotipului, un subtip al bolii, definit prin explorări funcționale, determinări ale biomarkerilor sau prin răspunsul la tratament. Biomarkeri sunt indicatori măsurabili ai proceselor biologice normale, a proceselor patologice (repere ale patogeniei bolii), sau a răspunsului sub o farmacoterapie.

În timp intersectarea patogenetică a manifestărilor alergiei (multimorbiditate alergică) complică tabloul clinic şi lărgeşte paleta diagnosticului diferențial. De exemplu sugarul cu dermatită atopică poate asocia wheezing recurent şi/sau simptome digestive, uneori simptome nazale şi, numai unii dintre aceşti copii, vor evolua ca fenotip persistent, cu potențial invalidant al uneia sau mai multora dintre manifestările alergice debutate precoce.

Pe de altă parte debutul sever prin anafilaxie este posibil începând cu vârsta foarte mici, datorat riscului de sensibilizare prenatal.

Investigații in vivo şi in vitro

- Teste cutanate alergologice
- Probe de provocare cu alergen
- Evidențierea răspunsului alergic prin dozări ale IgE totale şi specifice, dozări ale altor imunoglobuline, dozări ale IgE tisulare, studiul eozinofilelor în sânge, spută, în țesut biopsiat, dozarea unor mediatori eliberați de eozinofile, testul de activare a bazofilelor.

În baza anamnezei, a examenului clinic şi al investigațiilor menționate, se pot asambla criteriile clasice specifice diagnosticului pozitiv în oricare boală alergică conturându-se fenotipul. Sunt create condițiile introducerii tratamentului comun, orientat de ghiduri specifice fiecărei boli alergice şi nuanțat de vârsta bolnavului, treapta de severitate, prezența multimorbidităților alergice şi a co-morbidităților non-alergice, răspunsurile anterioare la tratamentul specific comun.

- Explorările aprofundate urmăresc precizarea endotipului, necesară introducerii şi supravegherii tratamentului individualizat (personalizat): imunofenotipări, dozări de mediatori pro-inflamatori şi anti-inflamatori, dozări de receptori, molecule de adeziune, scanări genomice etc.

Acuratețea diagnosticului este influențată de (1):

- Factori dependenți de pacient: capacitatea de recunoaştere şi redare a simptomelor, vârsta părinților, instruirea, statusul economic şi social al familiei, rasa, sexul bolnavului, apartenența la familie cu încărcătură de boli alergice.

Scanned with OKEN Scanner

• Calitățile mediului (urban, suburban, rural), variabilitatea încărcăturii cu alergeni (alimentari, inhalați) și poluanți (apariția de alergeni noi), reflectate într-o frecvență a alergiilor specifică zonei.

• Variabile dependente de expresivitatea semnelor clinice, sensibilitatea și specificitatea chestionarelor de calitate a vieții, dimensiunilor paletei diagnosticului diferențial, nivelul profesional al examinatorului.

• Factori dependenți de calitatea testelor in vivo: tehnica efectuării, calitatea preparatelor alergenice (potență, stabilitate, standardizare), cantitatea folosită, efectele iritante, contaminarea produsului, variabilitatea răspunsului cutanat (imaturitate dependentă de vârstă, dermografism, supresie prin antihistaminice, corticosteroizi).

• Factori care modifică rezultatele testelor in vitro: corectitudinea aplicării tehnicilor de dozare, calitatea reactivilor, heterogenitatea alergenilor, heterogenitatea bolnavilor (prezența IgE nespecifice), tratamentele anterioare, calitățile laboratorului și costurile.

Numeroase studii clinice și experimentale dedicate valorii diagnostice și predictive a biomarkerilor alergiei nu au identificat încă un biomarker comun, specific alergiei, deoarece alergia nu este o singură boală. Răspunsul alergic la factorii obișnuiți din mediu este nuanțat de predispoziția genetică a individului, agresiunile epigenetice, calitățile mediului și microbiomului, calitățile alergenilor, heterogenitatea participării diferiților parteneri în dezvoltarea răspunsului alergic (cu nuanțe individualizate). Astfel, patologia alergică cuprinde un spectru de boli diferite, cu fenotipuri/endotipuri clinic distincte și răspuns diferit la tratamentul comun (specific formei de manifestare), evoluție și prognostic individualizat.

Clasic diagnosticul bolii alergice se bazează pe criterii clinice (anamneza privind riscul familial și expunerile la factori de risc pre și postnatali, dinamica simptomelor), rezultatele testelor cutanate, markeri de laborator (IgE serice totale și specifice, dozarea mediatorilor, studii ale markerilor celulari etc.), teste de provocare, răspunsul la tratament, investigații aprofundate (mai puțin accesibile) de imuno-histochimie, scanări genomice etc. Individualizat se adaugă investigații necesare diagnosticului diferențial, depistării co-morbidităților și evaluării răspunsului la tratament.

Dificultățile în precizarea diagnosticului bolilor alergice la copil sunt generate de:

- limitele sensibilității și specificității testelor cutanate
- variabilitatea IgE totale, având nivele serice crescute și în boli non-alergice
- existența alergiei locale care evoluează fără creșteri ale IgE serice totale

Scanned with OKEN Scanner

- divergențe posibile între rezultatele testelor cutanate și valoarea IgE serice specifice
- limitările de vârstă și riscul anafilaxiei în aplicarea testelor de provocare.

Investigații specifice bolilor alergice

Teste cutanate

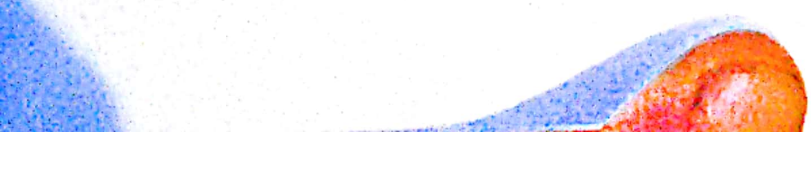
Testarea cutanată cu alergeni evidențiază prezența anticorpilor specifici IgE fixați pe mastocitele cutanate. A fost propusă de Blackley C. în 1865 pentru diagnosticul febrei de fân, perfecționată ulterior de Mantoux C. (1908) care a introdus intradermoreacția la tuberculină și explicată fiziopatologic de Lewis T. și Grant R. în 1924.

Răspunsul cutanat la introducerea alergenului are o fază imediată care debutează în 5 minute și atinge maximum în 30 minute, exprimându-se clinic prin triada Lewis: edem, eritem, prurit. Efectorii sunt histamina și triptaza din mastocitele cutanate purtătoare de IgE specifice eliberate prin degranulare, la care se asociază substanța P (mediator neurogen), neurokinina A, peptidul corelat cu gena calcitoninei, NO, hormonul de eliberare a corticotropinei (2). Substanța P amplifică eliberarea histaminei iar peptidul corelat cu gena calcitoninei întreține o vasodilatație persistentă și favorizează infiltratul inflamator celular.

Faza tardivă, care nu însoțește totdeauna răspunsul imediat la provocarea cutanată cu alergen, începe după 1-2 ore evoluând cu eritem și inflamație determinate de mediatori mastocitari nou formați vasoactivi (cresc permeabilitatea vasculară) și chemoatractanți pentru celule inflamatorii (limfocite TCD4+, eozinofile, bazofile, neutrofile). Intensitatea inflamației este maximă la 6-12 ore rezolvându-se în 24-48 ore. Uneori se formează o veziculă, în lichidul acumulat găsindu-se: histamină, prostaglandină D_2, leucotriena C_4, kalicreină, tromboxan B_2, factor activator plachetar (3).

Răspunsul cutanat la introducerea alergenului poate fi însoțit de o reacție sistemică, uneori anafilaxie, în funcție de intensitatea sensibilizării reaginice, cantitatea și calitatea alergenului, reactivitatea locală și de organ (neurogenă și la mediatori), intensitatea reactivității mastocitelor.

În consecință, testele cutanate alergologice vor fi efectuate în condiții de siguranță, în unități medicale dotate cu trusă pentru intervenții de urgență și personal instruit. În unele țări testarea cutanată cu alergen se practică și în unități de asistență primară dotate pentru intervenții de urgență, efectuate de persoane instruite special (Smith H.E. 2009 citat de 4).



Scanned with OKEN Scanner

Indicațiile testării cutanate

Testarea cutanată este necesară pentru confirmarea sensibilizării la un anumit alergen şi pentru alegerea alergenului în vederea imunoterapiei specifice.

Repetarea testării cutanate devine necesară atunci când este suspicionată dobândirea de noi sensibilizări (sugerată anamnestic şi clinic), pentru controlul eficienței imunoterapiei specifice sau pentru rezolvarea unor nonconcordanțe între suspicionarea clinică a alergiei şi negativitatea testului cutanat.

În timpul imunoterapiei specifice pentru alergeni inhalați reactivitatea cutanată la alergenul administrat scade dar testul nu poate fi folosit pentru evaluarea eficacității imunoterapiei şi nici pentru a decide întreruperea acestui tratament (5).

Contraindicațiile testării cutanate (6)

Contraindicații absolute:

- boli care contraindică administrarea adrenalinei (vezi capitolul Anafilaxia)

- boli dermatologice severe şi extinse care fac improprie testarea şi modifică rezultatele

- boli care interferă cu răspunsul imun: colagenoze, boli autoimune, boli limfoproliferative, malignități, imunosupresie după infecții acute, imunodeficiențe congenitale

Contraindicații relative:

- corticoterapia sistemică cu doze mai mari de 20 mg/zi sau corticoterapie topică durabilă pe suprafețe extinse

- tratamente anterioare cu medicamente care supresează răspunsul imun alergic. Testarea va fi efectuată după întreruperea tratamentului pentru o perioadă specifică fiecărui medicament, egală cu remanența reducerii reactivității cutanate.

Cauze de reacții false (pozitive sau negative) în testările cutanate:

- reacțiile fals pozitive pot fi provocate de dermografism, substanțe care eliberează histamină prin mecanism nespecific, extract nestandardizat, contaminarea cu iritanți şi/sau alți alergeni, extract contaminat cu mediatori, răspuns la particularități ale antigenului (grâu, peşte, soia pot provoca reacții fals pozitive cu o frecvență de 20-27% cazuri), persistența pozitivității după dobândirea toleranței, greşeli în efectuarea testului cutanat (7,8).

- reacțiile fals negative sunt generate de: extracte alergenice cu potență redusă (inițială sau pierdută prin manevrare necorespunzătoare), reactivitatea cutanată scăzută la vârstă mică (17% între copiii cu polinoze), particularități ale alergenului (25% în testările alergiei la soia), concomitența unor medica-

Scanned with OKEN Scanner

mente cu impact supresiv asupra reacției alergice, boli care atenuează răspunsul cutanat, erori de tehnică, producere locală de IgE specific (alergie locală nazală, oculară) care nu se însoțește de prezența IgE specifice în ser (alergie locală) (4).

Tehnica testului cutanat prin înțepare („prick test cutanat" – PTC) (4,6)

Efectuarea testului este precedată de anamneza privind prezența reacțiilor anafilactice sau a anafilaxiei şi de examinarea clinică. Prezența lezziunilor extinse ale dermatitei atopice, a wheezing-ului şi tratamente imunosupresive recente, contraindică efectuarea testării cutanate.

Etapele testului:

- dezinfecția şi uscarea tegumentului pe fața anterioară a antebrațului şi eventual pe spate, plasarea de soluții cu extract standardizat de alergeni în picături mici la distanță de 2 cm între ele pe suprafața cuprinsă între două linii paralele la 3 cm distal de cot şi 5 cm înainte de pumn (ajustată la vârste mai mici). Soluțiile de control se plasează la 4 cm de picătura de alergen sau pe antebrațul opus.

- înțeparea prin picătură strict limitată la epiderm (apăsare fermă timp de una secundă, fără a produce sângerare) cu o lanțetă plasată la un unghi **de 90^0 față de suprafața pielii. Unii autori recomandă un unghi de 60^0** pentru a reduce variațiile de presiune exercitate de mâna examinatorului. Înțeparea se poate face şi cu ac (23-26 gauge) sub un unghi de 45^0, apoi vârful acului va fi ridicat uşor pentru a obține un mic orificiu în epiderm (Fig.1).

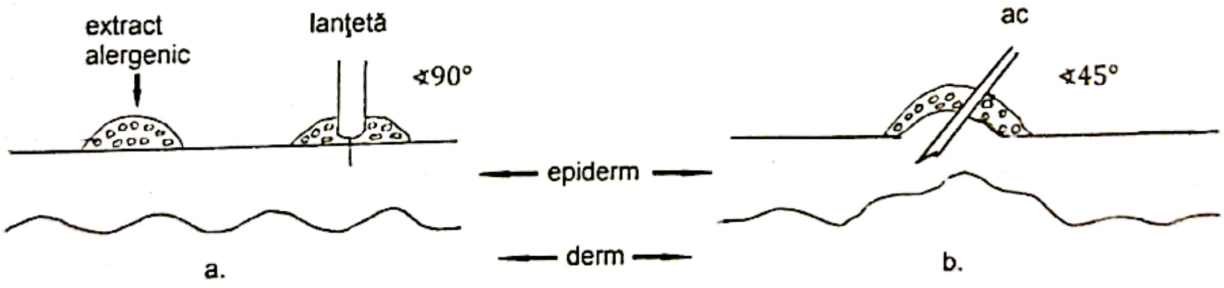


Fig. 1. Tehnici în testul cutanat prin înțepare (preluat din 6)
a. Înțepare cu lanțetă
b. Înțepare cu ac

- absorbția picăturii cu tampon de bumbac după un minut
- aceeaşi tehnică se aplică şi pentru introducerea în epiderm a soluțiilor martor:
  - diluantul soluției cu alergen ca martor întotdeauna negativ (cu excepția prezenței dermografismului şi a traumatismului prin greşeală de tehnică); ca martor negativ poate fi folosit şi serul fiziologic

= histamină dihidroclorid 1 mg/ml, sub vârsta de 9 ani şi 10 mg/ml la copii mai mari, martor de control pozitiv (trigger) care provoacă răspuns cutanat în 5-10 minute (10).

= fosfat de codeină 9%, martor de control pozitiv care depistează reactivitatea cutanată scăzută la histamină sau potența scăzută a soluției test.

Lanțetele şi acele sunt de unică folosință, pentru un singur alergen, deci nu vor fi reutilizate.

- rezultatele se citesc la 15-20 minute (maximum de intensitate) şi se urmăresc până la 30 minute; în acest interval de timp pot apare reacții de organ şi/sau sistemice. Se măsoară papula, testul fiind considerat pozitiv la un diametru de cel puțin 3 mm sau mai mare, sau diametrul papulei să fie cu cel puțin 2 mm mai mare decât diametrul martorului negativ (diluantul soluției de alergen) (11). A fost propusă media aritmetică dintre diametrul cel mai mare şi cel mai mic; o papulă de 2 mm poate fi produsă de o greşeală tehnică sau o hipersensibilitate nespecifică a pielii. Sub vârsta de 2 ani histamina în concentrație de 1 mg/ml provoacă o papulă mai mică de 3 mm (1,8 ± 1); dacă apare un dubiu se poate repeta testul la histamină cu soluția 10 mg/ml

Alegerea numărului de alergeni pentru testare concomitentă este influențată de vârstă, fenotipul evolutiv al bolii alergice, caracteristicele zonei geografice (încărcătura cu alergeni). La copilul sub vârsta de 1 an (după unii autori sub 2 ani) numărul redus de mastocite cutanate şi nivelul scăzut al IgE specifice scade sensibilitatea diagnostică a testării cutanate. Astfel, un PTC negativ nu exclude sensibilizarea. PTC cu alergeni din aer ar putea fi făcut şi interpretat la vârste mici, chiar la sugar. Dar, existența mai multor cauze de wheezing recurent la această vârstă face dificilă confirmarea diagnosticului de astm bronşic alergic chiar în prezența simptomelor respiratorii specifice şi a unui test cutanat pozitiv (Ménardo J.L. 1985 citat de 4).

La copilul mic, în practica curentă, sunt recomandate testări prick concomitente la alimente (sugerate de anamneză), acarieni, insecte, animale, mucegaiuri de interior. Nu este recomandat IDR cu alergeni alimentari datorită riscului crescut de anafilaxie.

Mulți copii rămân asimptomatici când sunt expuşi la alergeni pentru care testul cutanat este pozitiv. Astfel, într-un panel cu număr mare de alergeni, frecvența răspunsurilor cutanate pozitive favorizează excesul de diagnostic privind polisensibilizarea (11).

Alergia este confirmată dacă rezultatul pozitiv al PTC însoțeşte un istoric clinic sugestiv prin asocierea imediată între expunerea la alergenul

Scanned with OKEN Scanner

studiat şi simptome; se ține seama că în cazul alergenilor pereni poate să nu apară această asociere imediată.

Rezultatul PTC nu semnează diagnosticul dacă nu este susținut de anamneză și manifestările clinice sugestive.

PTC este o metodă de explorare nedureroasă, rapidă, uşor de interpretat şi asigură investigarea concomitentă a unui număr relativ mare de sensibilizări. Specificitatea este mai mare ca a testului intradermic cu excepția sensibilizării la veninuri de himenoptere şi penicilină.

Erori posibile în PTC (2,4).

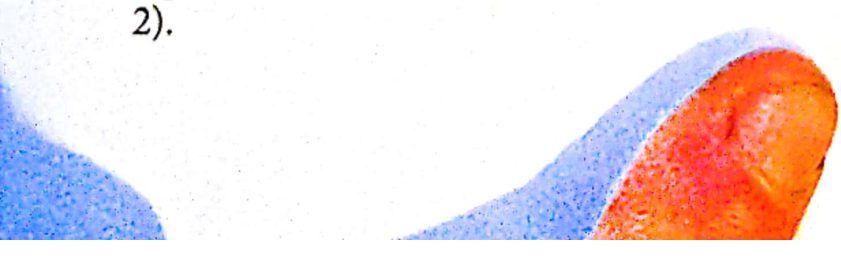
- plasarea prea apropiată a picăturilor soluției de alergen (sub 2 cm), ceea ce permite suprapunerea reacțiilor făcând imposibilă citirea rezultatului
- înțeparea prea puternică inducând sângerare face posibil un rezultat fals pozitiv
- înțeparea insuficientă a pielii duce la rezultat fals negativ (eroare frecventă generată de lanțete de plastic)
- împrăştierea soluției cu alergen în timpul testului sau înlăturarea lui prea rapidă

Testul „prick-prick" (TPP) constă în introducerea unei lanțete sterile într-un aliment solid (fruct, legumă) sau lichid (lapte integral, hidrolizat de lapte diluat cu ser fiziologic, amestec de făină cu apă fiartă), apoi efectuarea PTC după tehnica obişnuită. Prin această tehnică este dificil de cuantificat cantitatea de alergen; testarea cu alimente bogate în histamină sau lectină poate da un rezultat fals pozitiv. TPP poate provoca reacții de tip anafilactic.

Intradermoreacția (IDR) cu alergen este recomandată în cazul unui PTC negativ dacă anamneza susține sensibilizarea, confirmă deci o alergie latentă. Este un procedeu mai dureros şi poate declanşa mai frecvent reacții sistemice. Se aplică mai frecvent pentru testarea sensibilizării la unele medicamente sau la alte substanțe mai puțin imunogene şi pentru etalonarea dozelor de inițiere în imunoterapia specifică cu veninuri de himenoptere (6).

Tehnica testului intradermic:

- dezinfectarea şi uscarea tegumentului pe antebrațe şi/sau regiunea toracică posterioară
- injectarea blândă a soluției de testat strict intradermic cu o seringă specială pentru IDR cu ac 26-27 gauge plasată la un unghi sub 45^0 față de suprafața cutanată, a unui volum de 0,02 ml (pneumalergen) – 0,05 ml (venin de himenoptere), înainte de injectare se evacuează tot aerul din seringă şi, pentru a reduce durerea, se poate aplica o mixtură de anestezice topice (reduc congestia, dar nu influențează dimensiunile papulei) (12) (Fig. 2).



Scanned with OKEN Scanner

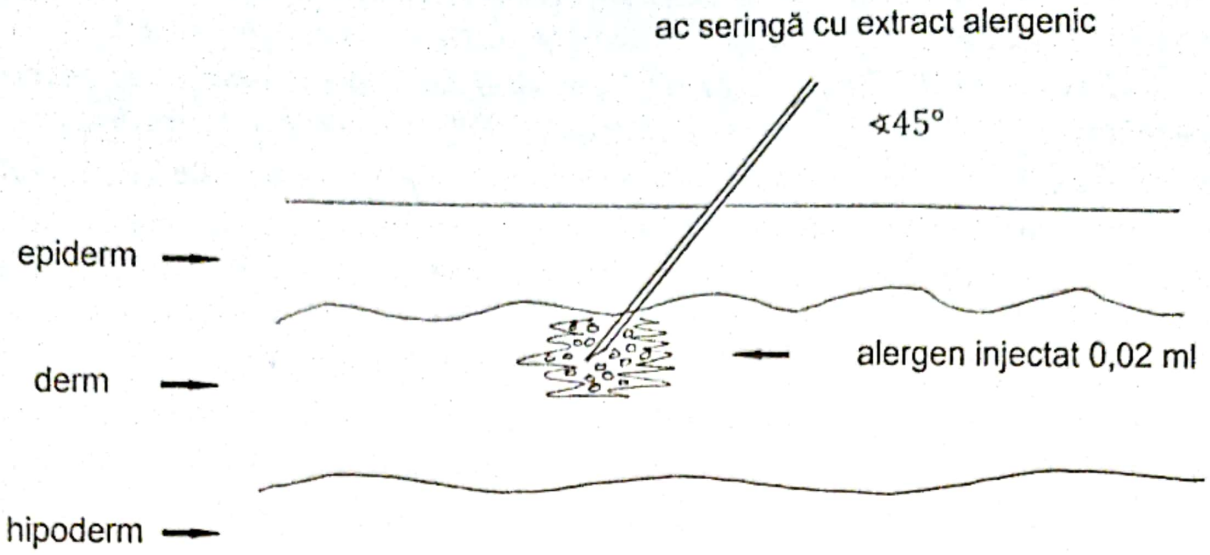


Fig. 2. Tehnica IDR cu alergen (preluat din 6)

Soluția cu alergen pentru care PTC a fost negativ este utilizată pentru IDR în diluție de 10-1000 ori în funcție de alergenul studiat. Instrumentele pentru testare se folosesc numai pentru un singur bolnav şi numai pentru un alergen.

- rezultatele se citesc după 20-30 minute prin măsurarea papulei şi eritemului (reprezintă faza precoce a răspunsului cutanat) raportându-ne la dimensiunile induse de histamină (0,01 mg/ml, citire la 10 minute) ca martor trigger pozitiv şi cele obținute la martorul trigger negativ. La copilul sub 5 ani răspunsul cutanat prin papulă este mai şters şi cel eritematos mai intens, comparativ cu adulții.

- supravegherea bolnavului după efectuarea testului este impusă de riscul apariției reacțiilor sistemice imediate (mai frecvente la copii şi la cei aflați sub tratament cu β-blocante) şi a reacțiilor tardive, situație mai frecventă decât după PTC.

Erori posibile în IDR cu alergen (2):

- nerespectarea distanței dintre punctele de injectare, sursă de reacții fals pozitive
- volumul injectat prea mare
- concentrația prea mare a alergenului, cauză de reacție fals pozitivă
- injectarea de aer
- injectarea subcutanată, sursă de răspuns fals negativ
- sângerare intracutanată, sursă de rezultat fals pozitiv
- efectuarea concomitentă a mai multor teste poate provoca reacție sistemică

Scanned with OKEN Scanner

Ambele tipuri de testare cutanată (PTC şi IDR) au avantajul (cu unele diferenţe) de a fi reproductibile şi de a detecta cu sensibilitate şi specificitate alergia mediată IgE. Testul prick este superior prin tehnica simplă, rapidă, nedureroasă, interpretare mai precisă a pozitivităţii (reacţiile fals pozitive sunt rare) şi negativităţii dar reacţiile fals negative sunt posibile, mai ales la copii mici. PTC este mai bine tolerat şi acceptat de copii/părinţi.

Testul epicutanat („patch test")(PT) este indicat pentru precizarea diagnosticului în dermatita atopică şi dermatita atopică de contact, ca posibilitate de recunoaştere a alergenului cauzal dar şi pentru depistarea substanţelor bine tolerate. Materialul de testat (comercial sau preparat extemporaneu, în cantitate şi concentraţie prestabilite) este plasat sub ocluzie pentru 48-72 ore pe piele sănătoasă. Aplicarea pe tegument cu leziuni poate determina agravarea şi/sau diseminarea dermatitei sau se poate obţine un răspuns pozitiv nespecific. Rezultatul se citeşte la 30 minute după îndepărtarea alergenului, sau la o oră dacă trebuie să aşteptăm dispariţia unei reacţii produsă de adeziv. Citirea se repetă după 24 ore. Pot fi testate paneluri cu 20-30 alergeni.

PT cu alimente este mai sensibil decât PTC (care are sensibilitate 13-41% şi specificitate 97-99%) şi chiar faţă de proba de provocare în alergia la alune, lapte de vacă, ou, grâu, orez (sensibilitate 60-93% şi specificitate 70-97%) ().

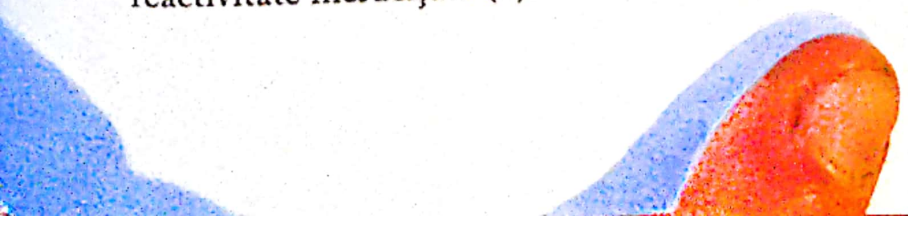
Factori care influenţează dimensiunile răspunsului cutanat

Calităţile extractului alergenic

Producătorul trebuie să precizeze potenţa alergenică, compoziţia, stabilitatea, sursa materialului alergenic (unic sau mixturi de alergeni corelaţi, alergeni recombinaţi), posibilitatea reactivităţii încrucişate, data până la care se menţine stabilitatea soluţiei test. Extractul alergenic nestandardizat poate genera rezultate fals negative.

Testarea cu mixturi poate da rezultate fals negative datorate reducerii potenţialului alergenic prin diluţie sau prin degradare proteazică. Alte surse de reacţii fals negative sunt păstrarea şi transportul la temperaturi necorespunzătoare sau greşelile de tehnică.

Testarea cutanată cu alergen recombinat (soluţie cu un singur alergen) are o sensibilitate diagnostică mai mică decât testarea cu extractul alergenic natural. Această situaţie poate fi remediată prin folosirea unui panel care conţine alergenii recombinaţi cei mai importanţi din extractul natural. Astfel poate fi crescută acurateţea diagnosticului alergiei în cazul utilizării extractelor naturale instabile din fructe sau în cazul prezenţei alergenilor cu reactivitate încrucişată (2).



Scanned with OKEN Scanner

Aplicarea şi interpretarea testelor cutanate cu alergeni alimentari prezintă particularităţi:

- extractul alergenic natural folosit în testare trebuie să fie un omogenat deoarece alergenul nu este distribuit egal în tot alimentul/fructul care trebuie să fie proaspăt, fără conservanţi
- prepararea termică înaltă degradează structura alergenului
- unele fructe conţin substanţe vasoactive care provoacă reacţii fals pozitive
- când extractul comercializat nu este disponibil este preferată TPP
- stocarea la -16^0 reduce alergenicitatea unor proteine alimentare.

Totuşi, utilizarea extractului apos, îngheţat, din fructe, a fost validată pentru diagnosticul sindromului alergiei orale la bolnavi cu alergie încrucişată polen de mesteacăn-fructe (14).

Rezultatul negativ al unui test cutanat cu aliment nu exclude sensibilizarea.

Aria cutanată pe care se practică testarea poate influenţa rezultatul. Deşi diferenţele sunt controversate se recomandă faţa anterioară a antebraţului (zona antecubitală) şi aria toracică posterioară (2/3 superioare).

Vârsta. Prevalenţa pozitivităţii testelor cutanate este redusă în primii ani de viaţă (22% la vârsta de 3-4 ani), creşte până în decada a treia (52% la un singur test), scade lent până la 50 de ani apoi scade rapid, astfel că la 75 de ani este joasă (16%). Curba IgE totale şi a reactivităţii la histamină descrie aproximativ acelaşi traseu (15). Pozitivitatea testelor cutanate în corelaţie cu valoarea IgE specifice serice şi reactivitatea cutanată la histamină are valori maxime la vârsta de 20-30 de ani.

Reactivitatea la histamină este, de asemenea, influenţată de vârstă, crescând progresiv până la 21-30 ani, păstrând aproximativ aceleaşi valori până la 50 de ani, scăzând ulterior. Răspunsul pozitiv la concentraţii mici de histamină s-a corelat cu o pozitivitate de 60% a testelor cutanate (16).

Vârsta influenţează mărimea răspunsului cutanat; la sugar şi copilul mic predomină eritemul, papula devine detectabilă după vârsta de 3 luni şi, în continuare, pozitivitatea se apreciază comparativ cu răspunsul determinat de soluţia martor. Dimensiunea papulei creşte cu vârsta şi diminuează după 50 de ani.

Diferenţe de răspuns cutanat determinate de sex

Băieţii au o reactivitate cutanată mai mare decât fetele. Capacitatea de răspuns este cea mai redusă în prima zi a ciclului menstrual şi cea mai puternică la mijlocul ciclului.

Variaţiile sezoniere. Au fost sesizate în sensibilizările la polen şi la acarieni, răspunsurile cutanate crescând în sezon şi după expunere şi dimi-

Scanned with OKEN Scanner

nuând lent până la sezonul următor. Expunerile la radiațiile ultraviolete reduc dimensiunile papulei (Vocks E. şi colab. 1999 citat de 2).

Condiții patologice care modifică reactivitatea cutanată: dermatita atopică (permeabilitatea cutanată este crescută şi în zonele cu tegument aparent sănătos), insuficiența renală cronică, hemodializa repetată, unele neoplazii, traumatismul de coloană, neuropatia diabetică.

Medicamente care supresează răspunsul alergic cutanat. Sunt interzise înainte de testare cu o perioadă egală cu numărul de zile de supresie caracteristic fiecărui medicament (Tabel I preluat din 4).

Tabel I. Medicamente[x] care supresează răspunsul alergic cutanat (durata în zile şi semnificația clinică)

Tratament	Putere inhibitorie	Durata	Semnificația clinică
AH_1 oral	++++	2-7 zile	DA
AH_1 intranazal	-	-	Fără
AH_2	0 la +	-	Fără
Imipramine	++++	21 zile	DA
Fenotiazine	+ la ++	10 zile	DA
CS sistemic (termen scurt)	0	-	Fără
CS sistemic (termen lung)	Posibilă	-	Fără
CS inhalați	0	-	Fără
CS topici	0 la ++	7 zile	DA

AH – antihistaminice; CS – corticosteroizi

[x] Inhibitorii enzimei de conversie şi agenții β-blocanți (propanolol) cresc reactivitatea la histamină. Cromonele inhalate sau topice, nifedipin şi montelukast Na nu modifică răspunsul cutanat la alergen. Lumina ultravioletă aplicată sistemic (dependent de sursă) supresează răspunsul cutanat la alergen pentru 4 săptămâni.

Concordanța pozitivității testului cutanat prin înțepare cu nivelul seric al IgE specifice confirmă diagnosticul în 85-95% cazuri, dependent de natura alergenului; testul cutanat este mai sensibil dar mai puțin specific decât valoarea IgE serice. Pentru acuratețea citirii au fost propuse instrumente de precizie (17). Testul intradermic este mai sensibil, dar mai puțin specific decât testul prin înțepare.

Testele cutanate cu pozitivitate puternică care însoțesc un istoric sugestiv de alergie sunt concordante cu rezultatele testelor de provocare, în

Scanned with OKEN Scanner

majoritatea cazurilor. Discordanțele apar când se folosesc alergeni nestandardizați, situație în care istoricul nu este bine susținut de rezultatul testului cutanat. Suspiciunea de alergie la medicamente sau venin de insecte, care nu a fost confirmată prin PTC, impune verificarea prin IDR.

Anamneza alergologică şi consultul clinic au o pondere deosebită în diagnostic. Astfel, diagnosticul rinitei alergice intermitente, sezoniere, poate fi confirmat anamnestic şi clinic în 82-85% cazuri pozitivitatea testului cutanat prin înțepare mărind corectitudinea diagnosticului la 97-99% (18).

Fidelitatea diagnostică a testelor cutanate este influențată de natura alergenului. Specificitatea şi sensibilitatea sunt mai mari pentru alergenii inhalați spre deosebire de alergenii alimentari care au specificitate 30-70% şi sensibilitate 20-60%, datorită instabilității şi a reacțiilor încrucişate cu aeroalergeni. Aplicarea prick-prick testului cu aliment proaspăt ridică sensibilitatea la 90% comparativ cu 58,8% a extractului comercial (19).

Repetarea testării cutanate este recomandată în următoarele circumstanțe:

- pentru clarificarea discordanței între datele furnizate de o anamneză corectă care sugerează sensibilizarea şi testele cutanate negative
- pentru verificarea apariției unor noi sensibilizări sugerată de simptomatologia clinică într-o anumită circumstanță (exemplu agravare sezonieră)
- pentru evaluarea eficienței imunoterapiei specifice (ITS) cu vaccinuri alergenice
- pentru eventuala întrerupere a ITS

Teste de provocare cu alergen

Sunt recomandate în cazul discordanței dintre istoricul sugestiv şi negativitatea testelor cutanate (pentru evidențierea hiperreactivității specifice a organului afectat de alergie). De asemenea sunt utile pentru clarificarea situației în cazul unor teste pozitive multiple concomitente, a discrepanței între prezența unor simptome sugestive şi datele furnizate de explorare sau pentru verificarea eficienței imunoterapiei specifice (6,8).

În comparație cu expunerea naturală la alergen provocarea este o expunere brutală, care în afara răspunsului imun alergic specific provoacă şi o reactivitate specifică de organ. Din această cauză provocarea este o metodă de diagnostic care se aplică în perioadele asimptomatice.

La copil testele de provocare sunt însoțite de dificultăți, dezavantaje şi riscuri: sunt contraindicate la vârsta mică, pot provoca reacții adverse cu debut tardiv, testează numai câte un alergen/şedință, metodele de aplicare sunt complexe, standardizarea şi cuantificarea alergenilor este dificilă.

Testele de provocare se practică numai în clinici specializate.

Scanned with OKEN Scanner

Alergenul introdus în contact cu mucoasele (nazală, bronşică, oculară) se leagă la IgE specifice aflate pe mastocitele tisulare pe care le activează. Simptomele clinice specifice de organ sunt reflectarea răspunsului alergic (precoce şi tardiv) provocat de activări ale celulelor implicate şi descărcarea mediatorilor. Răspunsul la provocare depinde de cantitatea (doza) şi calitatea alergenului sau a extractului, mărimea particulelor, depunerea şi brutalitatea expunerii.

Alegerea concentraţiei alergenului se face prin tatonare, administrând doza cea mai mică ce provoacă simptome. Nivelul răspunsului la provocare se evaluează imediat şi după 24 de ore (răspuns local tardiv). Repetarea provocării se poate face numai după 1-2 săptămâni (perioadă de „wash-out"). Testele de provocare nazală, oculară, bronşică, orală, ca şi PTC, sunt mai specifice dar mai puţin sensibile decât IDR. Concomitenţa pozitivităţii testelor de provocare cu pozitivitatea testelor cutanate precizează diagnosticul unei alergii (2).

Provocarea nazală constă în administrarea alergenului în soluţie apoasă, pulbere sau îmbibat pe bastonaşe de hârtie.

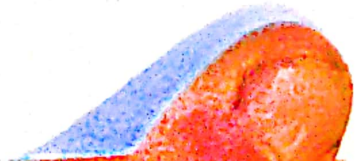
Răspunsul clinic imediat (1-2 minute) este consecinţa descărcării mediatorilor mastocitari care provoacă strănut urmat de rinoree, scăderea fluxului respirator periferic (mai mare sau egal cu 50%), scăderea simţului mirosului. Natura alergică a manifestărilor precoce şi tardive poate fi verificată prin dozarea mediatorilor în secreţia nazală sau prin explorare imunohistochimică a mucoasei nazale (biopsie).

Provocarea bronşică cu extract apos de alergen este propusă pentru situaţiile în care alergenul nu poate fi testat cutanat sau dozarea IgE serice nu este fidelă (în cazul haptenei) şi pentru evaluarea eficienţei medicamentelor (antiastmatice, antialergice) în etapa clinică a cercetării ştiinţifice.

Concentraţia de alergen care pozitivează testul intradermic va induce şi pozitivitatea răspunsului bronşic exprimat prin scăderea FEV_1 cu 20% (6).

Reacţia precoce la provocarea cu alergen are acelaşi mecanism fiziopatologic cu provocările nespecifice pentru evidenţierea hiperreactivităţii bronşice (exemplu provocarea cu metacolină). Evenimentul principal este bronhoconstricţia datorată histaminei şi leucotrienelor. Răspunsul tardiv, celular (apărut la 5-6 ore, până la 24 ore), întreţine şi agravează hiperreactivitatea bronşică şi limitarea fluxului de aer; monitorizarea probei durează 12-24 ore.

Provocarea oculară cu alergen constă în aplicarea alergenului într-o concentraţie prestabilită pe conjunctiva bulbară a unui ochi şi a soluţiei martor (diluentul) în celălalt ochi. Răspunsul alergic se reflectă clinic prin



Scanned with OKEN Scanner

roşeaţă, usturime, lăcrimare. Prezenţa a cel puţin două din aceste simptome la 30 minute incriminează patogenetic alergenul testat.

Provocarea cu aliment este recomandată pentru depistarea alergenicităţii reale a alimentului suspectat prin istoric şi testări, stabilirea limitelor toleranţelor pentru alergen (cantitatea în grame a alimentului) dobândită natural sau prin sensibilizări şi în stabilirea diversificării dietei copilului alergic cu alimente care conţin alergeni potenţi.

Provocarea constă în ingestia gradată a unor cantităţi din alimentul de testat, la anumite intervale de timp, până la cantitatea care provoacă simptome. Proba se poate desfăşura în modalitate deschisă (cea mai frecventă în practică), simplu orb, dublu orb, dublu orb controlat placebo (vezi capitolul Alergia alimentară).

Testul labial. Este depistată sensibilizarea care devine manifestă numai la contactul cu structurile orofaringiene. Provocarea prin alergeni alimentari administraţi în capsule, depăşind astfel mucoasa orală, poate rămâne negativă (vezi capitolul Alergia alimentară).

Toate testele de provocare având risc major de declanşare a unor reacţii severe de organ şi/sau sistemice, se execută numai cu indicaţii bine stabilite, în condiţii de spital, cu posibilitatea asistenţei de urgenţă (6).

Determinarea imunoglobulinelor E serice

Testul imunoenzimatic (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA) pentru determinarea IgE totale

Este o metodă de dozare non radioactivă. Antigenul (Ag) în fază fluidă captează IgE din serul de cercetat care vor fi detectate cu anticorpi anti-IgE umani marcaţi enzimatic (fosfataza alcalină şi peroxidaza). Se adaugă un substrat enzimatic colorat care îşi va modifica nuanţa sub efectul reacţiei enzimatice. Citirea rezultatului este fotometrică. În aceste teste cantitative valorile IgE se obţin prin raportarea la o curbă de referinţă calibrată în unităţi kUA/l nivele de anticorpi specifici alergenului. 1 U este echivalentă cu 2,44 ng de anticorpi IgE. Pragul pozitiv definit clinic este de 0,35 kUA/l corespunzător la 0,1 kUA/l (0,244 ng). 1 kUA/l de anticorpi specifici poate fi echivalentă cu 1 U kUA/l a IgE totale.

La nou-născut şi sugar valoarea IgE serice totale este foarte mică, dozarea necesitând metode ultrasensibile. Vor fi considerate (cu probabilitate) patologice valorile care depăşesc la naştere 1 UI/ml, la 1-3 luni 5 UI/ml, la 4-6 luni peste 10 UI/ml Nu s-a dovedit un marker fidel pentru riscul de atopie; peste 26% din populaţia aparent normală prezintă valori ale IgE serice totale peste 150 UI/ml şi un procent apropiat ca valoare de atopici au valori sub limita normalului.

Scanned with OKEN Scanner

În urticaria cronică şi în dermatita atopică însoțite de valori mari ale IgE seric total se recomandă dozarea IgE specifice pentru a exclude sindromul de hiper IgE (sindrom Job) (20).

Nivelul seric crescut al IgE serice totale poate fi marker de diagnostic în alergie dacă au fost excluse alte condiții patologice: infestații parazitare, unele infecții, imunodeficiențe, neoplazii, fibroza chistică, diverse dermatite, eritem nodos, nefrita medicamentoasă interstițială, sindromul nefrotic, pemfigus, poliartrita, artrita reumatoidă, hemosideroza pulmonară.

Determinarea IgE serice specifice

• Tehnica RAST (radio allergosorbent test) (Wide L. şi colab. citat de 1) se desfăşoară în următoarele etape:

- alergenii luați în studiu cuplați covalent (imobilizați) pe o fază solidă (exemplu disc de celuloză) puşi în contact cu serul bolnavului vor lega specific toate izotipurile de anticorpi (IgG, IgE).

- spălarea preparatului cu o soluție tampon pentru a îndepărta alte proteine

- selectarea IgE legate prin adaos de anticorpi (Ac) policlonali anti-Fc al IgE umani marcați cu I^{125}

- a doua spălare îndepărtează IgE antiumani marcați nelegați

- măsurarea cu un contor gama a radioactivității produsă de Ac marcați legați la IgE serice fixați specific la alergeni. Nivelul radioactivității evidențiază prezența şi determină cantitatea IgE serice specifice alergenilor studiați.

• Tehnica CAP-RAST

- alergenii biotinilați (biotina reduce legarea nespecifică) se leagă covalent la o matrice cu specificitate mai mare (burete de celuloză). Adăugând serul bolnavului este favorizată legarea IgE specifice la alergenii fixați.

- după îndepărtarea proteinelor nespecifice se adaugă Ac anti-IgE de origine umană marcați enzimatic

- incubarea cu un substrat fluorescent evidențiază reacția enzimatică însoțitoare a formării complexului anti-IgE umană – IgE specifice – alergen

Prin această metodă a crescut sensibilitatea şi specificitatea determinării IgE specifice, a crescut durata de viață a reactivilor şi a fost înlăturată radioactivitatea. Rezultatul citirii fluorescenței se raportează la o curbă calibrată care îl transformă în răspuns cantitativ al IgE specifice (22). în anul 2009 OMS a aprobat un sistem de calibrare uniform pentru variatele tehnici de dozare, care raportează rezultatele în unitatea comună kUA/l.

• Sistemul CAP-FEIA

- alergenul se leagă covalent la un carrier hidrofilic încastrat în capsule, în care vor fi captate IgE specifice din serul bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

- pentru detectarea IgE specifice din ser se adaugă o combinație de Ac anti-IgE umană marcați cu β-galactozidază. Se citeşte fluorescența degajată.

Valorile obținute prin această metodă s-au corelat cu tabloul clinic în 95,1% bolnavi simptomatici, 88,7% sensibilizați asimptomatici şi 4,8% martori sănătoşi; metoda are o sensibilitate de 95% şi specificitate 98%. Rezultatele au demonstrat o bună corelație cu cele obținute prin celelalte metode de dozare a IgE specifice, cu istoricul bolii şi cu rezultatele testării cutanate (Pastorello E.A. şi colab. 1995 citat de 8).

• Dozarea IgE specifice pentru componentele moleculare ale alergenilor („component resolved diagnosis" – CRD).

În ultimii ani a fost dezvoltată detectarea IgE specifice față de molecule recombinante (componente ale alergenului). Este o metodă cu potențial de amplificare a acurateței diagnosticului individualizând molecula responsabilă (din totalul moleculelor Ag) pentru formarea IgE specifice şi provocarea simptomelor clinice (23). Oferă posibilitatea de evidențiere a unei componente alergenice care se găseşte în concentrație mică sau aparent absentă în extractul natural şi descoperă alergeni implicați în reacții alergice severe, identifică partenerii din alergii încrucişate (24).

Numeroase raportări subliniază valoarea practică a metodei CRD în explorarea alergiei; exemplificări:

- în alergia alimentară CRD pozitiv poate înlocui proba de provocare deschisă cu alimentul suspicionat

- prezența persistentă a unor IgE specifice față de anumite molecule alergenice poate fi considerată ca biomarker de evoluție şi complicații a unei boli alergice. Un studiu prospectiv cu durata de 6 ani a evidențiat următoarele corelații: IgE specifice față de Ph1 p 1 însoțeşte persistența rinosinuzitei alergice, față de Ph1 p 5 semnalează asocierea astmului bronşic la rinosinuzita alergică persistentă, față de Bet v 1 se corelează cu persistența sindromului alergiei orale (25).

În ultimii ani dezvoltarea imunodeterminărilor bazate pe platforma de microdispersie a peptidelor a permis cartografierea epitopilor secvențiali ai celulelor B. metoda poate diferenția bolnavii reactivi de cei toleranți prin caracteristicile hărților epitopilor secvențiali ai IgE şi IgG4 crescând acuratețea diagnosticului şi a evaluărilor prognostice în cursul imunoterapiei specifice orale (26).

• Determinarea screening a Ac IgE serici față de mai mulți alergeni (screening multi-alergen) (24). Analiza simultană a 5-15 alergeni nativi cu specificitate diferită sau a unui „panel" cu epitopi ai diferiților alergeni grupați după originea lor (inhalați din interior sau exterior, ingerați), este

Scanned with OKEN Scanner

sugerată de relația expunere-simptome şi adaptată la vârsta bolnavului, experiența acumulată privind frecvența unor alergii, particularitățile alimentației, ale regiunii geografice şi ale locuinței. De exemplu în suspicionarea alergiei alimentare la copilul sub 6 ani se cercetează simultan Ac IgE specifici față de alimentele cheie (lapte, ou, alune, grâu, soia, peşte).

Screening-ul multi-alergen negativ reduce probabilitatea alergiei, fără să o excludă total, deoarece este posibilă sensibilizarea prin mecanism non-IgE. Pe de altă parte un sceening pozitiv poate fi semnificativ pentru diagnostic dacă se corelează cu istoricul de atopie şi al bolii, urmând a fi confirmat prin alte teste; existența rezultatelor pozitive în absența simptomelor face ca acest tip de explorare să nu fie aplicat în studiile populaționale.

Avantajele determinării concentrației serice a IgE specifice (27,28):

- investigația poate fi efectuată sub orice tip de tratament aflat în derulare
- poate fi efectuată la bolnavi cu leziuni cutanate extinse
- este lipsită de riscuri
- sensibilitatea şi specificitatea testelor poate atinge valori mai mari de 90% pentru alergenii inhalați. În cazul determinării IgE specifice pentru alergeni alimentari sensibilitatea şi specificitatea au o arie largă de variabilitate, respectiv 60-95% şi 30-95%. Pentru câteva alimente au fost stabilite praguri ale IgE specifice serice, predictiv pozitive cu valoare mai mare sau egală de 95%.

Valoarea IgE serice specifice pentru alergeni alimentari este influențată şi de alți factori ca vârsta, timpul de la ingestia alimentului suspectat, prezența co-morbidităților etc. Rezultatul negativ nu exclude implicarea alergenului şi nu este un reper pentru reintroducerea acestuia în alimentație.

Dezavantajele testelor in vitro pentru determinarea IgE specifice serice (8):

- metodele clasice pentru determinarea IgE specifice față de extracte alergenice sau molecule recombinate sunt mai puțin sensibile decât testele cutanate
- costurile sunt mai mari şi rezultatele se obțin cu întârziere
- au o contribuție mai redusă în diagnosticul alergiei alimentare
- măsoară numai anticorpi IgE specifici circulanți
- pot fi recunoscuți Ag non-proteici şi pot apare reacții încrucişate între Ag inhalați şi alimentari
- prezența nectinelor favorizează legări nespecifice ale Ac

Determinarea receptorilor solubili ai IgE (FcεRI). Aceşti receptori au fost recomandați ca biomarkeri serici în alergie deoarece în bolile mediate IgE titrul lor seric se corelează cu fenotipurile cu evoluție severă.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii FcεRI sunt o versiune solubilă trunchiată a subunității α care leagă fragmentul Fc al IgE, eliberați din celule dendritice şi mastocite după legarea specifică încrucişată a alergenului şi circulă în ser în complexe imune cu IgE. Valorile bazale la martori sănătoşi sunt de 1,2 ng/ml iar la indivizi atopici 2,88 ng/ml (29).

Valoarea serică a FcεRI este corelată cu valoarea IgE şi este semnificativ mai mare la indivizi sensibilizați; poate fi modulată prin expunerea la alergen.

Prezența sFcεRI poate interfera în detectarea IgE serice şi deci în diagnostic.

Măsurarea Ac IgG şi a subclaselor IgG specifice

Expunerea naturală sau accidentală la cantități mici de Ag produce creşteri foarte mici, uneori nedetectabile a IgG. IgG este un Ac blocant al eliberării de histamină, stimulată de alergen, din bazofilele sensibilizate IgE.

Nivelul subclaselor IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 serice creşte după naştere şi atinge valorile adultului la vârsta de 12 ani. Dozarea cantitativă se face prin metode imunologice (imunodifuzie radială, nefelometrie, imunometrie). Valoarea constant scăzută a tuturor subclaselor IgG orientează diagnosticul către o hipogamaglobulinemie congenitală; deficitul parțial de IgG2 şi IgG4 însoțeşte frecvent deficitul congenital de IgA.

Expunerea cronică la Ag în timpul imunoterapiei specifice sau expuneri naturale cronice se însoțesc de producere crescută a IgG4 stimulată de Il-10 (imunoterapia specifică stimulează limfocitul B reglator secretor de Il-10).

Măsurarea prin metodă imunologică a IgG specifice veninului de himenoptere este utilă în evaluarea şi monitorizarea imunoterapiei specifice.

Cuantificarea imunoglobulinelor tisulare

Se dozează, în prezența unui cocktail de inhibitori de proteaze, în omogenatul de țesut recoltat prin biopsie. Imunoglobulinele se găsesc în supernatant împreună cu alte proteine, produsul ajustându-se la o concentrație de 100 µg proteine/ml.

Sistemul Luminex 100 (milliporesigma, Burlington, MA) măsoară concentrația de imunoglobuline A, M, G (subclasele IgG1-IgG4); IgE se măsoară prin ELISA. Rezultatul pentru IgG, IgA şi IgM se exprimă în mg/gram de proteine totale; IgE se exprimă în µg/g de proteine totale.

Datele obținute sunt completate dozând în biopsia de țesut nivelul expresiei ARNm total al Ig cercetate, a ARNm al lanțurilor grele ale imunoglobulinelor şi analiză transcriptomică pentru evidențierea expresiei genelor citokinelor şi a efectorilor celulari implicați în procesul inflamator cercetat.

Scanned with OKEN Scanner

La copii (ca şi la adulţi) în esofagita eozinofilică au fost evidenţiate valori crescute ale IgG (în special IgG4), IgA şi IgM, nu şi pentru IgE; rezultatele s-au corelat cu expresia ARNm a lanţului greu al IgG4, numărul crescut de eozinofile în mucoasa esofagiană şi gradul de afectare histologică. Datele obţinute din rezultatele histoimunologice şi genetice specifice esofagitei eozinofilice au sugerat existenţa unei sinteze locale a IgG4 (30).

Testul de activare a bazofilelor (TAB)

In vitro bazofilele bolnavului purtătoare de IgE se activează în prezenţa Ag specific, proces ilustrat de modificări moleculare membranare distincte care însoţesc activarea şi degranularea imediată anafilactică (CD203) şi degranularea finală (CD63).

CD63 (glicoproteina-3 asociată membranelor lisosomale) este translocată din membrana granulelor secretorii către membrana celulară; este asociată granulelor care conţin histamină dar expresia ei nu reflectă fidel eliberarea de histamină (31).

CD203, octonucleotid pirofosfatază/fosfodiesterază, slab reprezentat pe suprafaţa membranei are rol probabil în traficul bazofilelor. Este prezent pe bazofile, mastocite şi celule progenitoare.

Pentru evidenţierea acestor molecule membranare sângele integral sau leucocite izolate, preincubate cu Il-3 sau încălzite la 37^0, sunt puse în contact cu Ag 15-60 minute la 37^0. După îndepărtarea eritrocitelor aceşti markeri membranari de activare se colorează cu Ac specifici marcaţi cu fluorocrom. Rezultatul se citeşte cu citometrul de flux (Hausmann O.V. şi colab. 2009 citat de 32).

Gradul de activare al bazofilelor depinde de calităţile alergenului; Der p 1 provoacă o degranulare puternică existând riscul unui rezultat fals pozitiv.

TAB poate fi util în diagnosticul alergiei încrucişate polen-aliment, pentru depistarea sensibilizării alimentare mediate IgE la bolnavi cu dermatită atopică şi a fost validat pentru diagnosticul alergiei la unii agenţi blocanţi neuro-musculari, antibiotice β-lactamice, acid clavulanic, substanţe iodate de contrast (32).

Evaluarea activării bazofilelor prin măsurarea histaminei eliberate în prezenţa Ag sensibilizant este dificilă şi grevată de erori.

Identificarea şi evaluarea numerică a celulelor implicate în răspunsuri imune

Imunofenotiparea prin determinarea Ag glicoproteici specifici suprafeţei diferitelor celule are ca principiu legarea la aceşti epitopi a Ac monoclonali specifici conjugaţi cu fluorocrom. Activarea cu laser a fluorocromilor emite culori măsurate prin citometrul cu fibre optice care captează

Scanned with OKEN Scanner

specific lungimile de undă. Fiecare celulă ataşează pe suprafaţă Ac specific marcat cu fluorocrom. Celulele sunt sortate după magnitudinea fluorescenţei. Citometrul modern detectează simultan 3 fluorocromi cu un singur laser obţinându-se astfel multipli markeri de identificare a diferitelor populaţii celulare, într-o singură probă.

Antigenii de suprafaţă detectaţi facilitează identificarea şi cuantificarea celulelor din sânge periferic; exemplificări: CD34 este specific celulelor hematopoetice imature şi celulelor stem (analizate ca probă de control pozitiv), CD4 este moleculă de suprafaţă a limfocitului T helper inductor (65% în totalul limfocitelor T) şi al monocitelor, CD8 aparţine limfocitului T cititoxic/supresor (35% în totalul limfocitelor T), moleculele HLA-DR aparţin celulelor T activate, mieloblaştilor, limfocitelor B (90%), monocitelor etc.

Au fost alcătuite paneluri cu Ac monoclonali specifici moleculelor de suprafaţă ale diverselor populaţii celulare (24).

Imunofenotiparea subseturilor specifice de leucocite sau a altor tipuri de celule facilitează identificarea originii celulelor şi modularea tratamentului în diverse neoplazii, încadrarea patogenetică a imunodeficienţelor, profilul populaţiilor celulare activate în răspunsuri alergice mediate IgE sau celular. sau dominante în diverse inflamaţii (în scop diagnostic sau de cercetare).

Evaluarea răspunsului proliferativ al limfocitelor la Ag sau la activatori policlonali

Celule mononucleare din sânge periferic, izolate, a căror proliferare a fost provocată de mitogeni policlonali (fitohemaglutinină, concanavalină A) sau Ag, sunt incubate cu timidină trinitrată, filtrate şi puse în contact cu un fluid de scintilaţie. Proliferarea determină creşterea radioactivităţii produsului testat prin încorporarea H-timidinei în ADN-ul celulelor stimulate.

Proliferarea determinată de Ag se corelează cu testele de evidenţiere a sensibilizării de tip întârziat.

Explorarea eozinofilului

• Determinarea numărului de eozinofile circulante poate evidenţia:

- *hipereozinofilie peste 500 eozinofile/μl de sânge periferic, modificare hematologică frecventă în alergii* dar cu fidelitate diagnostică mai mică datorită multitudinii de situaţii care influenţează numărul eozinofilelor circulante (33).

Alte cauze de hipereozinofilie:

= infestare parazitară, infecţii bacteriene, micobacteriene, fungice, virale

= alergii, dermatită atopică, dermatită herpetiformă, boli eozinofilice

Scanned with OKEN Scanner

= boli hematologice/oncologice
= boli imunologice: imunodeficiențe T, hiperimunoglobulinemie E, hipersensibilitate medicamentoasă, sindrom Wiskott-Aldrich, post-sple-nectomie, reacție grefă contra gazdă
= boli endocrine: boala Addison, hipopituitarism
= boli cardio-vasculare: vasculite de hipersensibilizare, miocardită eozinofilică, endocardită fibroplastică
= boli gastrointestinale: proctocolita benignă, boala inflamatorie intestinală, boli gastrointestinale eozinofilice
= eozinofilia fiziologică la prematuri, la sugari supra alimentați sau ereditară.

- *scăderea numărului de eozinofile* este provocată de corticoterapie şi alte medicamente, unele infecții.

• Creşterea numărului de eozinofile în țesut, neînsoțită de eozinofilie în sângele circulant este prezentă în esofagita eozinofilică, pneumonia eozinofilică, pneumonia interstițială eozinofilică.

• Numărul mare a eozinofilelor în spută şi secreția nazală este caracteristic alergiei respiratorii.

• Proteina cationică serică şi neurotoxina (eliberate de eozinofilele activate în ser şi/sau în materiile fecale), reflectă activarea eozinofilelor în tractul gastrointestinal, mai precis decât nivelurilor serice. Proteina cationică este un marker fidel de inflamație eozinofilică activă, valoarea crescută corelându-se cu eozinofilia sângelui periferic. Prezența acestei proteine bazice în țesuturi provoacă leziuni distructive (exemplu: distrugerea şi descuamația celulelor epiteliale din căile respiratorii afectate de inflamația alergică activă). Se dozează prin metodă imunologică (Immuno CAP); valoarea serică normală este variabilă, între 2,3-16 nanograme/ml.

Utilitatea clinică este relativ redusă (24). Totuşi eozinofilia peste 5% şi nivelul seric al proteinei cationice peste 20 μgr/ml la sugar s-u dovedit predictive pentru alergie diagnosticată la vârsta de 5 ani (34).

Dozarea triptazei mastocitare

Triptaza este eliberată din granulele celulelor activate împreună cu histamina şi alți mediatori vasoactivi. Este formată din 4 subunități, fiecare având un locus enzimatic activ care produce o degradare spontană în subunități monomerice inactive, motiv pentru care recoltarea sângelui pentru dozare trebuie efectuată până la 4 ore după evenimentul sistemic (anafilaxie).

Valoarea β triptazei este considerată măsura fidelă a activării mastocitare. Fiind mai tardivă decât creşterea histaminei şi persistând un timp îndelungat (6-24 ore), permite diagnosticul retrospectiv în decesul prin anafilaxie (27).

Scanned with OKEN Scanner

β triptaza, convertită într-o formă inactivă enzimatică non competitivă, este dozată prin metodă imunologică în fază solidă bazată pe captură cu anticorpi monoclonali specifici. Valoarea mai mare de 1 ng/ml indică activare mastocitară (21).

Explorarea microbiomului

• Cultivarea microorganismelor şi determinare antibiogramei ca metodă practică pentru diferențierea patogenilor de flora comensală.

• Măsurarea metaboliților derivați din microbiom (metabolomics) prin tehnici de spectroscopie în masă.

• Măsurarea peptidelor microbiomului (proteomics) care oferă informații despre compoziția şi funcția microbiomului.

• Determinări ale compoziției, diversității şi activității microbiomului prin tehnologii moderne de secvențiere:

- secvențierea unor regiuni specifice ale genomului precum şi speciile de codificare a ARN ribosomal şi a regiunilor intergenice.

- secvențierea totală a ADN şi asamblarea fragmentelor în piese mari genomice denumite metagenomics.

- secvențierea transcripției ARN pentru descifrarea compoziției microbiomului.

Corelația rezultatelor obținute prin analiza metabolomului fecal (spectroscopie prin rezonanță magnetică nucleară) şi rezultatele determinării compoziției microbiomului prin secvențiere 165ARN ribosomal, s-a dovedit utilă evidențierii riscului sau precizării diagnosticului de astm bronşic alergic la copilul mic. Valorile butiratului asociate cu nivelul crescut al IgE specifice față de acarieni, sunt markeri semnificativi ai riscului de astm bronşic alergic precoce. De asemenea β-alanina fecală poate fi considerată un marker specific al disbiozei intestinale cu predominența de Clostridium şi Escherichia spp. la copilul cu astm Bronşic (35,36).

Abordări diagnostice orientate de ştiințe omice

Conceptul modern „medicină de precizie" sau „personalizată" orientează tratamentul bolilor corespunzător endotipurilor, subclase ale fenotipurilor conturate prin identificarea caracteristicelor unor mecanisme de boală (imunologice, metabolice, inflamatorii sau implicate în remodelare) specifice individului. Se explică astfel heterogenitatea răspunsului la tratamentul comun; numai la 40-70% dintre adulții cu astm bronşic se poate obține controlul bolii prin corticoterapie. Acest concept urmăreşte încadrarea diagnosticului şi tratamentului bolnavului monitorizată de combinații de markeri furnizați de studii genetice şi epigenetice, studii ale mediului şi ale specificității IgE față de molecule antigenice, dozări ale mediatorilor eliberați de celule inflamatorii, receptori solubili, molecule de adeziune

Scanned with OKEN Scanner

solubile, neurotrofile, studii HLA şi a altor molecule membranare, peptide cutanate antimicrobiene, proteine eliberate din matricea extra-celulară, markeri ai inflamației din sputa indusă sau din alte produse biologice (37).

Progresele în tehnologia explorărilor au dezvoltat arii de investigare sistematică, aprofundată, a proceselor biologice dezvoltând ştiinţele omice: genomica, epigenomica, transcriptomica, proteomica, metabolomica, exposomica (36,38,39,40). Exemple de abordări omice:

Genomica: secvențierea întregului genom (GWAS), hibridizarea pentru detectarea variantelor unui singur nucleotid (SNP) sau detectarea variației numărului de copii (CNV) facilitează studierea asocierii genotip-fenotip şi a rearanjamentelor genice în codificarea anticorpilor şi a receptorilor. A fost studiată codificarea imunoglobulinelor în celulele B, a receptorilor de legare a antigenului a celulelor T (molecule care determină specificitatea răspunsului imun adaptativ), au fost descoperiți loci noi asociați cu dermatita atopică etc.

Genomica a consolidat conceptul conform căruia bolile alergice au o natură complexă (boli heterogene). Înmănuncherea de simptome similare, în situații similare, grupează bolnavi cu mecanism fiziopatologic diferit (endotipuri diferite), în acelaşi fenotip. Endotipurile (determinate genetic) explică heterogenitatea răspunsului terapeutic şi orientează către adiționarea tratamentului biologic.

Epigenomica: evaluarea metilării ADN şi a modificărilor histonelor (procese care afectează expresia genelor şi fenotipul pacientului) în relație cu mediul; se obțin biomarkeri pentru răspunsul la imunoterapia specifică.

Studiile EWAS (epigenomic – wide – association) au evidențiat metilări diferențiate în celulele mononucleare din cordonul ombilical asociate cu expuneri prenatale la factori de risc pentru alergie şi apariția ulterioară a astmului bronşic; observația este utilă aplicării precoce a unor măsuri de prevenție (manevre epigenetice). Metilările diferite în eozinofilele bolnavilor cu hiper IgE şi a celor cu valori scăzute ale IgE, pot fi luate ca marker pentru orientare terapeutică diferențiată.

Transcriptomica constă în studiul expresiei genelor în diferite țesuturi şi/sau celule selectate aflate în condiții specifice. Au fost studiați transcriptomi din sânge total (neutrofile, celule LTCD4+), celule din țesut nazal, pulmonar, celula musculară netedă, celule din sputa indusă şi/sau din lichidul de lavaj nazal etc.

Examinări prin secvențializarea ARN dintr-o singură celulă sau prin microdispersie aplicate pentru ARN codant al proteinelor sau ARN reglator (non-codant) în celulele imune, identifică molecule-marker pentru patogenie şi răspuns la tratament. Populații de celule imune aparent similare sunt

Scanned with OKEN Scanner

heterogene din punct de vedere al profilului unor molecule membranare. De exemplu majoritatea celulelor LTCD4+ mature, specifice de alergen, exprimă CRTH2, CD161 şi CD49. Acest profil molecular caracterizează populaţia de celule Th2 care va fi afectată de deleţie sub imunoterapie specifică fiind considerat un marker pentru eficacitatea imunoterapiei specifice şi/sau predictiv pentru persistenţa bolii alergice.

Un alt impact practic important al transcriptomicii constă în evidenţierea caracteristicilor biologice ale alergenilor.

Proteomica: detectarea, identificarea şi caracterizarea tipurilor de proteine celulare sau secretate şi a modificărilor lor posttranslaţionale, detectarea şi identificarea peptidelor. Se obţine măsurarea şi caracterizarea tipurilor de proteine implicate în răspunsuri imune; prezenţa a-S1-cazeinei bovine (alergen major) în colostrul uman semnalează riscul sensibilizării specifice şi apariţia manifestărilor alergice la sugarii alăptaţi exclusiv la sân.

De asemenea poate fi identificat substratul peptidic al alergiei încrucişate; de exemplu 4 peptide din α-cazeina din laptele de vacă şi 3 peptide din Gly m 5 din lapte de soia au structură comună.

Metabolomica şi lipidomica: însumează posibilitatea de analiză integrată a nivelului activităţii căilor metabolice (corelat cu nivelul evolutiv al bolii) reflectat de valorile serice ale metaboliţilor (molecule mici) de origine endogenă (aminoacizi, acizi nucleici, endocanabinoizi, ceramide, vitamine etc.) sau exogenă (metaboliţii medicamentelor, toxine), nivelul metaboliţilor din aerul expirat, ser, plasmă, urină, transpiraţie. Exemplificări:

- analiza condensatului din aerul expirat (prin rezonanţă magnetică nucleară şi spectroscopie-cromatografie în gaz a compuşilor organici volatili) la copii cu astm bronşic a evidenţiat un profil specific al compuşilor acetilaţi şi a celor oxidaţi (diferenţiat de condensatul martorilor sănătoşi).
- profilul unor metaboliţi lipidici din transpiraţie, determinaţi prin cromatografie în fază lichidiană combinată cu spectrometrie în masă, a fost propus ca marker pentru precizarea diagnosticului şi predictiv în dermatita atopică.

Microbiomica constă în analize transcriptomice, proteomice şi metabolomice care identifică caracteristicile individualizate ale microbiotei (compoziţia şi activitatea), cunoscută ca modulatoare a fenotipurilor de boală. Microbiomica a facilitat precizări privind rolul cheie al microbiomului în patologia alergică, descifrându-se baza ştiinţifică a ipotezei igienei (enunţată în 1980).

Exposomica: măsurarea unor componente ale mediului cunoscute ca factori de risc contribuabili la creşterea incidenţei şi prevalenţei bolilor alergice.

Scanned with OKEN Scanner

Abordările omice furnizează seturi mari de date facilitând caracterizarea şi cuantificarea simultană a riscului genetic, a markerilor de diagnostic şi încadrare într-un fenotip/endotip, evaluarea intervenției microbiomului şi a mediului, individualizarea tratamentului, evaluarea răspunsului la imunoterapie specifică şi a prognosticului.

BIBLIOGRAFIE

1. Hamilton R.G. Laboratory diagnosis and management of huma allergic disease. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Principles and practice. Second Edition Saunders Elsevier 2010:240-249.
2. Chiriac A.M., Bousquet J., Demoly P. In vivo methods for the study and diagnosis of allergy. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier.2020:1097-1110.
3. Werfel S., Massey W., Lichtenstein L.M. et al. Preferential recruitment of activated, memory T lymphocytes into skin chamber fluids during human cutaneous late-phase allergic reactions. J Allergy Clin Immunol 1995,96:57-65.
4. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C. et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroalergens. Allergy 2012,67:18-24.
5. Zuberbier T., Bachert C.,Bousquet P.J. et al. GA(2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy 2010,65:1525-1530.
6. Radu J.R. Metode şi tehnici de diagnostic in vivo în alergia IgE mediată. În Radu J.R. Imunoterapia specifică cu vaccinuri alergenice. Ed.Medicală Amalteea 1998:43-57.
7. Ménardo J.L., Bousquet J., Rodière M. et al. Skin test reactivity in infancy. J Allergy Clin Immunol 1987,75:631-646.
8. Catani A. Diagnosis of pediatric allergy. In Catani A. Pediatric Sllergy, asthma and immunology. Ed.Springer-Verlag 2008:421-472.
9. Demoly P., Piette V., Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. In Atkinson N.F.Jr., Yunginger J.W., Busse V.V. et al., Editors Allergy: principles and practice. 6th.ed. New York, Mosby 2003:631-655.
10. Ronchetti R., Haluszka J., Martella S. et al. Skin reactivity to histamine and to allergens in unselected 9-year-old children living in Poland and Italy. Pediatr Allergy Immunol 2003,14:201-206.

Scanned with OKEN Scanner

11. Akdis C.A., Sicherer S.H. Allergy and the immunologic basis of atopic disease. In Kligman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Shor N.F., Behrman R.E. Nelson's textbook of pediatrics. Edition 20. Elsevier 2016:1078-1082.
12. Couto M., Silva D., Ferreira A. et al. Intradermal tests for diagnosis of drug allergy are not affected by a topical anesthetic patch. Allergy Asthma Immunol Rev 2014,6:458-462.
13. Tromberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. Acta Paediatr 2002,91:1044-1049.
14. Bégin P., Des Roches A., Nguyen M. et al. Freezing doies not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in patients with birch tree polen-induced oral allergy syndrom. J Allergy Clin Immunol 2011,127:1624-1626.
15. Nelson H.S. In vivo testing for immunoglobulin E-mediated sensitivity. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R.S., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Principles and practice. Mosby 2003:243-251.
16. Stuckey M.S., Witt C.S., Schmitt L.H. et al. Histamine sensitivity influences reactivity to allergens, J Allergy Clin Immunol, 1985,75:373-376.
17. Justo X., Diaz I., Gil J.J. et al. Medical device for automated prick test reading. IEEE J Biomed Health Inform 2018,22(3):895-903.
18. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. J Allergy Clin Immunol 2001,108,5(suppl):S148-S333.
19. Rance F., Juchet A., Bremont F. et al. Correlations between skin prick tests ursing commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. Allergy 1997,52:1031-1035.
20. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S. et al. The diagnosis of food allergy: a sistematic review and meta-analysis. Allergy 2014,69:76-80.
21. Hamilton R.G. Laboratory diagnosis and management of huma allergic disease. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Principles and practice. Second Edition Saunders Elsevier 2010:240-249.
22. Butler J.E., Hamilton R.G. Quantification of specific antibodies: methods of expression, standards, solid phase, considerations and specific applications. In Butler J.E., editor. Immunochemistry of solid phase immunoassays. Boca Raton:CRC Press.1991:173-1998.
23. Vallenta R., Lidholm J., Niederberger V. et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). Clin Exp Allergy 1999,29:896-904.

Scanned with OKEN Scanner

24. Hamilton R.G. Laboratory tests for allergic and immunodeficiency diseases. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier.2020:1181-1196.
25. Cipriani F., Tripodi S., Panetta V. et al. Early molecular biomarkers predicting the evolution of allergic rhinitis and its comorbidities: a longitudinal multicenter study of a patient cohort. Pediatr Allergy Immunol 2019,30:325-334.
26. Sanchez-Ruano L., Belén de la Hoz, Martinez-Botas J. Clinical utility of microarray B-cell epitope mapping in food allergies: a systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2020,31:175-185.
27. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014,69(8):1008-1025.
28. Manea I., Ailenei E., Deleanu D. Overview of food allergy diagnosis. Clujul Medical 2016,89,1:5-10.
29. Dehlink E., Platzer B., Baker H.A. A soluble form of the high affinity IgE receptor Fc, FCεRI, circulates in human serum. PLoS One 2011: 6(4):e19098.
30. Rosenberg C.E., Mingler M.K., Caldwell J.M. et al. Esophageal IgG4 levels corelate with histopathologic and transcriptonic features in eosinophilic esophagitis. Allergy 2008,73:1892-1901.
31. Knol E. et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody. J Allergy Clin Immunol 1991,88(3):328-338.
32. Bunu Panaitescu C., Marusciac L., Buzan M.R. Evaluarea reacțiilor alergice la medicamente utilizând metode in vitro bazate pe celule (RBL vs. BAT). Alergologia 2018,2:52-56.
33. Kim J.S., Bunyavanich S., Sicherer S.H. Diagnosis of allergic disease. In Kligman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson's textbook of pediatrics. Edition 20. Elsevier. 2016:1078-182.
34. Martinez F.D. Recognizing early asthma. Allergy 1999,54:24-28.
35. Chiu C.Y., Cheng M.L., Chiang M.H. et al. Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma. Pediatr Allergy Immunol 2019,30:689-697.
36. Mersha T.B., Gurjit K., Hershey K. Precision medicine in allergic disorders. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier.2020:1441-1450.

Scanned with OKEN Scanner

37. Knipping K., Knippels M.J., Dupont C., Garssen J. Serum biomarkers for allergy in children. Pediatr Allergy Immunol 2017,28:114-123.
38. Dhondalay G.K., Raiel E., Acharya S. Food allergy and omics. J Allergy Clin immunol 2018,141,1:20-29.
39. Kan M., Shumyatcher M., Himes B.E. Using omics approaches to understand pulmonary disease. Respir Res 2017,18(1):149.
40. Wambre E., Bajzik V., DeLong J.H. et al. A phenotypically and functionally distinct human Th2 cell subpopulation is asssociated with allergic disorders. Sci Transl Med 2017,9:401.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

POSIBILITĂȚI ȘI LIMITE ÎN PROFILAXIA ALERGIEI

- Profilaxia primară prenatală a alergiei debutează cu departajarea gravidelor alergice care necesită tratament în echipă (obstetrician-alergolog-nutriționist) de cele cu istoric familial pozitiv pentru alergie și/sau expuse riscurilor epigenetice, asimptomatice, care vor beneficia de îngrijiri și educație terapeutică individualizată.
- Programul de măsuri profilactice aplicate copilului cu risc crescut pentru alergie, asimptomatic cuprinde: alimentație naturală sau lapte hidrolizat extensiv în hipo sau agalactie, alimentație complementară nerestrictivă introdusă la 4-6 luni (individualizat), evitarea expunerii la alți factori de risc epigenetic, profilaxia și corecția disbiozei, susținerea „barierelor" imature (cutanate, respiratorii, digestive). La copilul asimptomatic din mamă alergică, simptomatică, introducerea alimentelor cu alergeni majori impune prudență și evaluarea sensibilizărilor (în limita posibilităților).
- Rezultatele profilaxiei primare a sensibilizării la aeroalergeni prin reducerea expunerilor sunt controversate.
- Profilaxia secundară și terțiară la sugari simptomatici (dermatită atopică, alergie alimentară, wheezing recurent) cuprinde: menținerea alimentației naturale (restricționând alergenii implicați din dieta mamei care alăptează) sau, la nevoie, lapte hidrolizat extensiv, alimentație complementară restrictivă (recomandând substituenți în funcție de nevoile nutriționale), întârzierea moderată a introducerii alimentelor cu alergeni majori, suplimentări cu vitamine și minerale, reducerea expunerii la aeroalergeni.
- Măsuri speciale profilactice pentru stoparea evoluției sensibilizării către alergie, evitarea dobândirii de noi alergii sau reducerea severității simptomelor în alergia dovedită.
- Profilaxia și tratamentul cu microorganisme probiotice este susținută de identificarea particularităților microbiomului la alergici și a implicațiilor patogenetice ale disbiozei în diverse tipuri de alergie.

Scanned with OKEN Scanner

Interacțiunea genă-mediu prenatală şi ulterioară (mai ales în primii ani de viață) influențează viitorul toleranței imune şi, la indivizi predispuşi, poate determina răspunsuri aberante la alergeni din mediu, pe termen lung, cu debut oricând de-a lungul vieții. Riscul de pierdere precoce a toleranței față de factorii obişnuiți din mediu, de apariție a sensibilizării şi alergiei, este favorizat de imaturitatea multor verigi ale sistemului imun, inclusiv capacitatea de a produce citokine protectoare (tip Th1), imaturități şi disfuncții ale barierelor protectoare, totul amplificând răspunsul Th2 şi sinteza de IgE.

Profilaxie primară prenatală şi postnatală cuprinde o serie de măsuri aplicate gravidelor cu risc de a naşte un copil predispus la alergie şi, postnatal, mamei care alăptează şi copilului (profilaxia sensibilizării şi alergiei). Ancheta alergologică la gravide şi orientările oferite de diverşi markeri depistați în sângele cordonului ombilical sugerează riscul de sensibilizare şi alergie (1).

Ancheta alergologică poate evidenția următoarele situații:

- istoricul familial este pozitiv pentru alergie
- gravida a fost/este expusă la factori de risc epigenetic
- gravida a prezentat/prezintă alergii (diagnosticate şi aflate sub tratament sau nediagnosticate)

Gravida alergică va fi îngrijită de o echipă formată din obstetrician-alergolog-nutriționist-psiholog şi medic de familie care deține un rol important începând cu depistarea, supravegherea respectării protocolului de prevenție şi tratament individualizat, aplicarea unui protocol de îngrijiri speciale a nounăscutului cu risc de alergie.

Studii clinice prospective începând cu primele minute/zile de viață au propus investigații sugestive pentru riscul de alergii ulterioare (exemplificări):

• Explorări în sângele cordonului ombilical:

- valori crescute ale acizilor graşi polinesaturați cu lanț lung în fosfolipidele serului pot fi predictive pentru apariția precoce a alergiilor (Barman M. şi colab. 2013 citat de 2).
- metilarea ADN al LTCD4+ (la un anumit nivel) poate fi predictivă pentru apariția alergiei alimentare la vârsta de 12 ani (3).

• Pierderea crescută transepidermală de apă evidențiată la vârsta de 2 zile şi la 2 luni a precedat apariția dermatitei atopice la vârsta de 1 an independent de variantele genice însoțite de pierderea funcției filaggrinei (4).

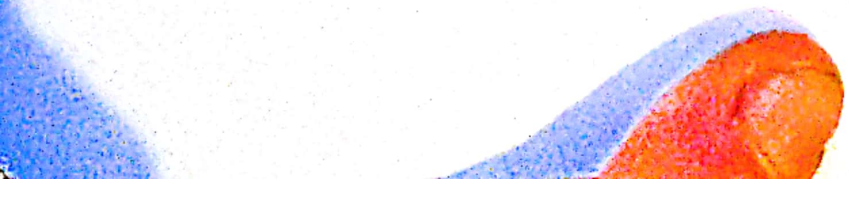
• Valorile reduse ale funcției pulmonare în primele luni de viață s-au corelat semnificativ cu apariția astmului bronşic la vârsta de 10 ani (5).

Scanned with OKEN Scanner

Măsurile profilactice primare (unele aflate încă în stadiul controverselor), cuprind îngrijiri speciale acordate gravidei şi nou-născutului (ulterior sugarului şi copilului mic) urmărindu-se susținerea microbiotei (alimentația naturală, evitarea/reducerea expunerii la antibiotice), aport adecvat de probiotice, prebiotice, simbiotice, vaccinări, evitarea expunerii la fum de țigară şi (în măsura posibilităților) la mediu poluat, întărirea imunității prin conexiune cu natura etc. (Tabel I).

Tabel I. Factori de risc şi măsuri preventive în bolile alergice la copilul cu risc de alergie (adaptat după 6)

Etapa	Factori de risc	Prevenție
Înainte de concepție Gravida	- Fumat - Poluanți din mediu - Perturbarea microbiomului - Expunere redusă la soare	- Dietă „sănătoasă” - n-3 PUFA (ulei de peşte) - Evitarea poluanților - Menajarea microbiomului - Expunere la mediu de fermă - Pro, pre-biotice - Vitamina D - Evitarea unor medicamente
Perinatal Primul an de viață	- Cezariana - Diversificare precoce - Alimentație artificială - Dietă săracă în: n-3PUFA, oxidanți, fibre solubile - Întârzierea introducerii alimentelor solide - Deficitul în vitamină D	- Alimentație naturală/ hidrolizat extensiv - Introducerea alimentelor solide la 4-6 luni - Menajarea microbiomului - Pro, pre-biotice - n-3 PUFA - Vitamina D
După vârsta de 1 an	- Alimentație „stil vestic” - Expunere la poluanți - Perturbarea microbiomului - Deficit în vitamina D	- Alăptare până la 2 ani - Dietă sănătoasă corespunzătoare vârstei - Menajarea microbiomului - Mediul de fermă - n-3 PUFA - Vitamina D, expunere la soare



Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia secundară cuprinde măsuri aplicate la copilul sensibilizat pentru prevenirea/întârzierea apariției manifestărilor alergice, prevenirea de noi sensibilizări (blocarea răspunsului imun Th2) (Tabel I).

Profilaxia terțiară constă în recunoașterea alergiei și tratamentul anti-inflamator precoce adecvat fenotipului de alergie, elaborarea unui program terapeutic complex pe termen lung ținând seama de riscurile complicațiilor imediate sau tardive, invalidante. Programul terapeutic orientat de ghidurile specifice fiecărei boli alergice și individualizat, cuprinde:

- măsuri pentru influențarea mediului și a stilului de viață
- tratament anti-inflamator modulat de evoluție; recunoașterea exacerbărilor și aplicarea măsurilor necesare inducerii remisiunii
- menajarea microbiomului și corecția disbiozei
- recunoașterea și tratamentul co-morbidităților alergice și non-alergice
- desensibilizare și imunoterapie specifică
- program de evaluări ale controlului bolii și supravegherea calității vieții
- educație pentru cunoașterea bolii și obținerea aderenței la tratament.

Măsuri profilactice privind sensibilizarea și alergia alimentară

Gravidele cu risc de a naște copil alergic constituie o categorie aparte pentru care recomandările dietetice au un istoric bogat, încărcat de controverse.

Studiile retrospective privind influența anumitor tipuri de diete în sarcină asupra riscului de alergie precoce sau la vârsta de școlar sunt încă puține, neomogene, incomplet susținute prin evaluări ale markerilor de alergie și conțin rezultate contradictorii (7).

Shahenn S.O. și colab. (2009) au raportat o asociere pozitivă a frecvenței wheezing-ului recurent precoce cu dieta „procesată" a mamei (în graviditate și lactație) caracterizată prin ingestie crescută de carne, cârnați, burgeri, alimente prăjite, pizza, chips, pâine albă, ou, fasole. Influența tardivă asupra incidenței atopiei la vârsta de 7-9 ani nu a fost studiată (8).

Conceptul Comitetului de Nutriție al Academiei Americane de Pediatrie (2000) privind eliminarea alimentelor cu alergeni majori din dieta maternă pentru prevenția sensibilizării și alergiei sugarului din sarcină cu risc, nu a fost susținut de metaanalizele ample ulterioare ale studiilor operaționale și intervenționale, focalizate fie pe dietă completă, fie pe un singur aliment, fie pe grupuri de alimente. Nu a fost evidențiat beneficiul dietelor restrictive (7,9).

Ghidul EAACI (2014) nu recomandă restricții în sarcină și lactație, permițând inclusiv consumul de alune și nuci (10).

Studii din Anglia, Japonia, SUA, Australia recomandă gravidelor (cu sau fără risc alergic familial) o *dietă sănătoasă care cuprinde: cantități sporite de fructe, legume, fibre, consum moderat de carne, redus de grăsimi și hidrocarbonate,*

Scanned with OKEN Scanner

ținând seama de necesarul de nutrimente în sarcină și alăptare (la nevoie suplimentări de acizi grași nesaturați, vitamine, zinc). Restricțiile dietetice pot avea consecințe nutriționale (malnutriție maternă/fetală). Transferul materno-fetal de nutrienți cu potențial alergizant favorizează dezvoltarea mecanismelor fetale ale toleranței orale (7).

În ultimele decenii numeroase nutrimente din alimentația gravidelor au fost declarate fie protectoare, fie agravante ale riscului de alergie. Majoritatea autorilor au evidențiat calitățile aportului profilactic de peşte ca sursă de omega-3 şi vitamină D, calitățile alimentelor cu potențial alergenic ca ou, alune, nuci, lapte de vacă, ca sursă de acizi graşi polinesaturați, vitamină D şi prebiotice. Aportul de prebiotice este asigurat dominant de fructe şi legume (7).

Alimentația bogată în peşte în timpul sarcinii şi ulterior la copil, începând cu perioada de sugar (de 2-3 ori/săptămână), este protectoare pe termen lung față de eczemă, wheezing/AB şi sensibilizare alergică în general (11). Suplimentarea cu acizi graşi omega-3 (acidul eicosapentaenoic-EPA şi docosahexaenoic-DHA) atât la gravide cât şi în lactație, în cazul deficitului pre-existent, a redus riscul de alergie alimentară, dermatită atopică (evaluată la 1 an), wheezing recurent şi astm bronşic (evaluate la vârsta de 6 ani) (12). Uleiul de peşte intervine ca imunomodulator datorită prezenței acidului eicosapentaenoic, inhibitor al formării prostaglandinei E2. Mai mult, studii din perioada 2003-2009 documentate prin dozări de interleukine, interferon, leucotriene, componenți ai căii eicosanoidelor şi studii ale celulelor imune, au asociat suplimentarea de omega-3 cu reducerea riscului de alergie mediată IgE la copiii sub vârsta de 3 ani (13). A fost evidențiată reducerea valorii Il-4 fetal şi creşterea valorii ARNm al TGFβ (markeri ai toleranței pentru alergeni) în sângele cordonului ombilical (14).

Consumul de ulei de măsline a fost declarat protector față de wheezing la sugar datorită conținutului crescut în acizi graşi polinesaturați. Dimpotrivă, grăsimile din margarină sau alte uleiuri vegetale, ar putea favoriza alergiiile (15).

Ingestia de vegetale are efecte diferențiate; predominanța anumitor tipuri de fructe şi legume poate oferi protecție față de eczema precoce (legume galbene şi verzi), față de wheezing şi AB (salate, măr) sau, dimpotrivă, ingestia de țelină şi citrice poate creşte riscul de alergie la copilul din sarcina cu risc (16). Dar, variabilitatea acestor rezultate este dependentă de conținutul diferit în vitamine, antioxidanți şi prebiotice, afirmațiile necesitând studii complexe după protocoale prestabilite, omogene.

Necesitatea aportului de vitamină D pentru importantele ei efecte asupra funcțiilor imunologice este bine dovedită. În condițiile actuale ale

Scanned with OKEN Scanner

modificărilor climatice, ale reducerii timpului petrecut în aer liber şi ale expunerii la soare, este necesară menținerea normală a nivelului vitaminei D în timpul sarcinii, în cordonul ombilical şi ulterior în lactație, pentru a asigura suplimentări individualizate. Chiu C-Y. şi colab. (2014) au dovedit că valorile scăzute ale 25(OH)D sub 20 ng/ml în cordonul ombilical se asociază semnificativ, până la vârsta de 4 ani, cu sensibilizarea la proteine din lapte de vacă şi nesemnificativ cu astm, dermatită sau rinită alergică (17).

Ingestia de fibre dietetice (prebiotice) din asparagus, usturoi, ceapă, cicoare, praz, anghinare este propusă ca activator al producerii de metaboliți microbieni (acizi graşi cu lanț scurt, acetat, butirat, propionat) care au efecte anti-inflamatoare intestinale şi stimulatoare pentru LT reglator şi CD tolerogene (18).

Prevenția alergiei alimentare la sugarul cu risc crescut pentru alergie

Alimentația naturală

Laptele uman este considerat alimentul ideal pentru hrănirea sugarului în primele 6 luni de viață, continuând până la vârsta de 1 an sau mai mult asociat cu alimentația complementară. Este specific speciei şi prezintă avantaje nutriționale, imunologice, psihologice, care nu pot fi egalate de nici o formulă de lapte praf; gravida trebuie pregătită pentru alăptare.

Imediat postnatal în momentul în care nou-născutul poate tolera nutriția enterală (apreciat după activitate, stare de conştiență, supt şi plâns), *trebuie instituită alimentația cu colostru*, pentru menținerea metabolismului şi creşterii normale în timpul tranziției de la viața fetală la cea extrauterină, pentru declanşarea legăturii mamă-sugar şi pentru reducerea riscului de hipoglicemie, hiperkaliemie, hiperbilirubinemie şi azotemie.

Colostrul asigură:

- aport de IgAs care nu este sintetizat de nou-născut în primele 30 de zile, urmând o sinteză lentă până la vârsta de 1 an.
- aport de anticorpi anti-bacterieni şi anti-virali.
- aport de CD14, macrofage, complement, lizozim, lactoferină, inhibitori ai dezvoltării florei patogene.
- alți factori care asigură dezvoltarea normală a microbiomului; aportul de acizi graşi cu lanț scurt favorizează dezvoltarea bifido-bacteriilor.
- aportul de TGFβ şi Il-10 consolidează toleranța digestivă.
- aport de factori de creştere nervoasă, activatori plachetari etc.

Alăptarea exclusivă 4-6 luni va continua asociată alimentației complementare până la 18-24 luni.

Alimentația naturală are un efect protector precoce față de astmul bronşic şi, mai puțin vizibil, față de alergia alimentară şi eczema atopică; aceste observații nu justifică întreruperea alăptării (19).

Scanned with OKEN Scanner

Copilul cu risc crescut pentru alergie a cărui mamă este hipo sau agalactică va primi încă din maternitate lapte extensiv hidrolizat. În hipogalactie alimentația la sân va fi completată cu lapte extensiv hidrolizat, în porții calculate, administrate cu linguriță, oferindu-se astfel posibilitatea normalizării secreției lactate. În agalactie laptele extensiv hidrolizat înlocuiește alimentația la sân. Indicațiile acestui tip de lapte dietetic sunt:

- evoluția unor alergii în timpul sarcinii.
- istoric familial semnificativ pentru alergii.
- prezența unor markeri de alergie în cordonul ombilical și mai ales, apariția precoce a unor manifestări alergice.

În laptele extensiv hidrolizat proteinele au fost disociate în peptide mici care nu se leagă la IgE specifice fixate pe FcεRI. Este benefic deoarece favorizează mecanismele de toleranță digestivă prin stimularea diferențierii și echilibrarea proporțiilor LT, activarea celulelor dendritice tolerogene prin legarea la TLR2 și TLR4, activarea populației Th1 crescând astfel secreția de interferon γ.

Laptele parțial hidrolizat (HA) este recomandat la copiii cu risc familial redus și fără manifestări alergice (20).

Alimentația complementară

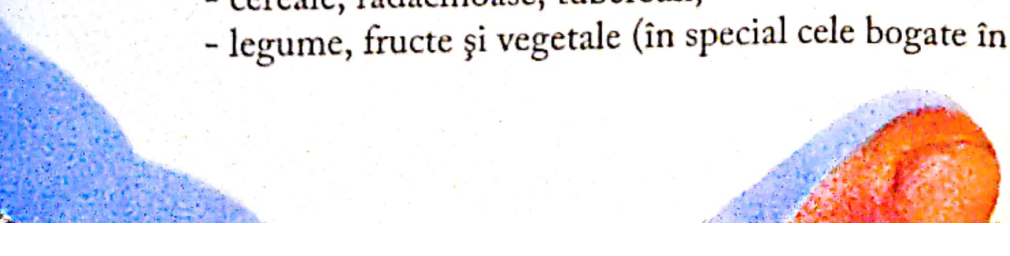
Diversificarea alimentației sugarului începe la 4-6 luni (după unii autori la 4-5 luni), când copilul are un tonus bun al musculaturii cefei și control al mișcărilor capului, stă așezat sprijinit, este interesat de alimentație, privește și deschide gura când i se oferă alimentul. Creșterea numărului de alimente solide în primul an de viață aduce beneficiu nutrițional și imunologic. Diversitatea dietei sugarului crește expresia markerului limfocitului T reglator și scade riscul de alergie alimentară (21).

La copilul cu risc de alergie alimentația complementară nu se introduce înainte de vârsta de 4 luni împlinite (17 săptămâni), dar nu mai târziu de 6 luni (26 săptămâni), pe fondul alimentației naturale. Laptele de vacă integral nu va fi administrat înainte de vârsta de 12 luni. Dacă sugarul se menține asimptomatic, în alimentația mamei se introduc cantități mici/moderate de lapte de vacă pentru stimularea mecanismelor toleranței digestive la sugar (22,23,24).

Introducerea corectă a alimentației complementare este imperios necesară deoarece laptele matern asigură numai 50% din ratia energetică zilnică după vârsta de 6 luni și numai 30% după vârsta de 1 an (25).

Ghiduri OMS recomandă diversificarea sugarului cu patru grupuri de alimente:

- cereale, rădăcinoase, tuberculi;
- legume, fructe și vegetale (în special cele bogate în vitamina A);



Scanned with OKEN Scanner

- lapte, iaurt, brânză;
- carne de păsări de curte, peşte, ficat şi alte organe, ou.

Introducerea acestor alimente se face treptat administrând câte un singur aliment la interval de 5-7 zile (EPSGAN 2008).

Tuokkola J. (2016) semnalează efectul benefic al introducerii precoce în diversificare a laptelui de fermă, nefiert, pentru prevenirea bolilor atopice. Reţeaua de semnale şi efecte epigenetice ale laptelui de vacă nefiert induce stabilitate genei FoxP3 asigurând diferenţierea pe termen lung a limfocitului T reglator (26).

Suplimentarea alimentaţiei sugarului cu risc crescut de alergie cu omega-3 (ulei de peşte), de la vârsta de 6 luni, a redus riscul de wheezing recurent evaluat la vârsta de 12 luni (D'Vaz şi colab. 2012 citat de 12).

În istoria seculară alimentaţia la sân era suplimentată cu toate alimentele masticabile pentru a pregăti copiii să mănânce preparatele din familie. Câteva decade anterioare au apărut alimente pentru copii preparate special şi comercializate şi s-a dezvoltat încă din 1970 conceptul prevenţiei alergiei alimentare prin întârzierea introducerii alimentelor cu potenţial alergenic. De exemplu frecvenţa crescută a celiachiei pusă pe seama introducerii precoce a glutenului, a dus la recomandarea introducerii tardive a alimentelor conţinând acest alergen. În 1998 în Anglia a fost restricţionat consumul de alune la gravide şi în lactaţie ca şi întârzierea introducerii alimentelor cu potenţial alergizant, şi mai ales a alunelor, până la vârsta de 3 ani.

La copilul cu risc crescut pentru alergie, în anul 2000 Comitetul de Nutriţie al Academiei Americane de Pediatrie a recomandat întârzierea introducerii alimentelor cu potenţial alergenic: ou la 2 ani, peşte şi nuci la 3 ani (9). Acest concept a fost susţinut şi în anul 2006 precizându-se introducerea laptelui şi derivatelor la 12 luni, ou la 24 luni (sau mai devreme), alune, nuci, peşte, fructe de mare la 36 luni (Fiocchi A. 2006 citat de 27).

Încă din 1955 a fost semnalat faptul că eliminarea alimentelor alergizante în sarcină, lactaţie şi din alimentaţia sugarilor, nu a fost urmată de rezultate consistente, durabile, privind reducerea frecvenţei alergiei alimentare mediate IgE. În viaţa de zi cu zi nu se poate obţine o eliminare totală a moleculelor alergizante. Pe de altă parte sensibilizarea alimentară poate apare şi se întreţine pe cale cutanată, deoarece imaturităţile şi defectele barierei cutanate cresc riscul de penetrare a alergenilor alimentari (din oricare sursă), declanşează răspunsul alergic în ganglionii de drenaj ai pielii ducând la apariţia LTh2 cu memorie (28).

Evaluări retrospective pe loturi de copii cu risc crescut pentru alergie, diversificaţi cu întârziere a introducerii alimentelor considerate alergizante, au eviden-

Scanned with OKEN Scanner

țiat deficitele acestui concept. La copilul alăptat este benefică introducerea alimentației complementare încă de la vârsta de 4 luni.

Atitudinea de „întârziere a introducerii alimentelor solide" în diversificarea sugarului cu risc de alergie s-a schimbat recent cu „introducere precoce". Astfel este favorizată inducția primară a toleranței orale conform ipotezei privind fereastra fiziologică pentru dobândirea toleranței orale la antigeni alimentari, reprezentată de vârsta 4-6 luni.

La copiii cu risc pentru alergie, alimentați natural, introducerea de la vârsta de 4 luni (cu prudență, eşalonat) de pulbere de alune, lapte, ou, susan, peşte şi grâu a dus la reducerea incidenței alergiei alimentare, comparativ cu cei alăptați exclusiv până la 6 luni (5,6% față de 7,1%)(29).

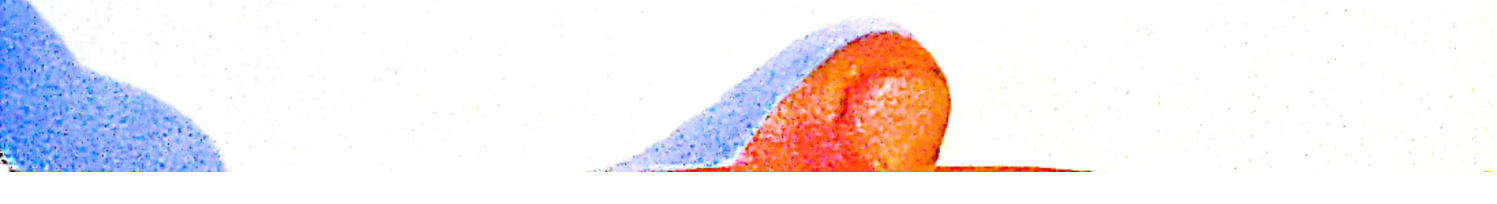
Introducerea alimentelor solide înainte de vârsta de 3-4 luni agravează riscul de alergie la copilul predispus. Totuşi, studiile acumulate nu garantează reducerea acestui risc prin introducerea alimentației complementare la împlinirea vârstei de 17 săptămâni, în familiile cu istoric de atopie. ESPGHAN (European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition) (2017) recomandă în această situație introducerea alimentelor alergizante pe fondul alăptării, oricând după vârsta de 17 săptămâni, precedată şi însoțită de evaluare alergologică.

În hipo sau agalactia maternă este recomandat laptele hidrolizat extensiv. Formula de lapte cu proteine parțial hidrolizate (HA) administrată unui lot semnificativ de copii (2 luni-2 ani) cu risc crescut pentru alergie, nu a asigurat protecție față de eczemă, wheezing, alergie alimentară (studiu prospectiv) (30).

Nwaru B.I. şi colab. (2010) (31) în urma unui studiu prospectiv (994 nou-născuți cu risc crescut pentru alergie, supravegheați până la vârsta de 5 ani), au demonstrat că introducerea de ovăz, grâu, lapte/derivate de lapte, peşte, ou, după vârsta de 7-10 luni, creşte riscul de alergie în anii următori ai copilăriei; 30% au prezentat cel puțin o manifestare alergică până la vârsta de 5 ani. Au fost depistate corelații cu semnificație statistică între introducerea tardivă a unor alimente şi apariția ulterioară a anumitor tipuri de sensibilizări simptomatice:

- cartofi, secară, carne, peşte → sensibilizare la alergeni alimentari
- ou, ovăz, grâu, peşte, cartof → sensibilizare la aero-alergeni

Întârzierea introducerii oului până la vârsta de 10-12 luni s-a asociat cu riscul crescut de alergie la ou comparativ cu cei care au primit pulbere de ou la vârsta de 4-6 luni. Acelaşi aspect este susținut de frecvența crescută a alergiei la alune în Anglia unde sugarii nu consumă alimente care conțin alergeni din alune, față de frecvența mai mică a alergiei la alune în Israel,



Scanned with OKEN Scanner

unde sugarii de 7 luni primesc aceste alimente (Koplin P. 2010, Du Toit G. 2008 citați de 32).

La sugari (vârsta 4-12 luni) cu risc crescut pentru alergie la alune, cu testul cutanat prick mai mare de 4 mm pentru acest aliment, având şi alergie dovedită la ou sau prezentând dermatită atopică, consumul săptămânal a 6 g de proteine din alune până la vârsta de 5 ani, a redus riscul de alergie cu 87% față de lotul martor; copiii toleranți prezentau valori crescute ale IgG totale şi ale IgG4 specifice pentru alune. Sunt necesare mai multe studii clinice pentru a contura o strategie de prevenție a sensibilizării şi alergiei la alune (33).

Introducerea a 0,9 g/zi proteine din ou (pulbere) la vârsta 4-8 luni la sugari cu risc crescut sau prezentând dermatită atopică moderat/severă, s-a obținut o reducere a prevalenței alergiei la ou la vârsta de 12 luni, comparativ cu lotul martor care a primit pulbere de orez. Concomitent au crescut valorile IgG4 specifice pentru ou. De menționat că 15/49 copii incluşi în acest studiu au prezentat reacții alergice inclusiv un caz de anafilaxie, cu toate că înainte nu primiseră ou (34).

Copiii cu risc familial crescut (mama alergică) sau cu markeri de risc în sângele din cordonul ombilical constituie o categorie aparte la care alimentația complementară poate fi introdusă între 17 şi 24 săptămâni, dar pentru laptele de vacă, ou, soia, grâu, alune, nuci, peşte şi fructe de mare, se impune o prealabilă evaluare alergologică şi alcătuirea unui program personalizat de alimentație. Întârzierea introducerii alimentelor care conțin alergeni majori impune completarea cu substituenți corespunzători alimentelor eliminate (35). Este necesară supravegherea periodică clinică şi prin testări alergologice la alergeni alimentari puternici (lapte, ou, alune) la 4 şi la 12 luni, cât şi la aero-alergeni (acarieni, polenuri, mucegai, scuame de animale) după vârsta de 1 an (10).

Deoarece copiii pot dobândi în mod natural toleranță digestivă pentru lapte, ou, grâu, soia, la anumite intervale de timp se tatonează toleranța prin introducerea alimentului eliminat (probe de provocare). Alergia la proteinele laptelui de vacă cu debut precoce se poate şterge până la vârsta de 5 ani la 80-90% dintre cazuri, dar, în continuare rămâne riscul sensibilizării precoce sau tardive la aero-alergeni (36).

Ghidul ASCIA aplicat în prezent în Europa şi Australia, precizează că alimentele solide se introduc pe fondul alimentației naturale în jurul vârstei de 6 luni (la copilul bine dezvoltat), dar nu înainte de 4 luni. Untul de alune, oul fiert 20-30 minute, derivatele de lapte şi grâul vor fi introduse în primul an de viață, chiar la copilul cu risc crescut de alergie (37).

Scanned with OKEN Scanner

Vârsta optimă, doza de aliment cu alergeni majori şi modul de preparare a alimentului alergizant introdus în alimentația complementară la cei cu risc de alergie, rămân subiecte în dezbatere. *Unii copii cu istoric familial de alergie au prezentat simptome de anafilaxie încă de la prima administrare a oului sau a alunelor (unt sau făină). Sensibilizarea s-a putut instala fie prenatal, fie postnatal precoce (înainte de vârsta de 4 luni) prin transfer de alergeni în laptele mamei sau pe cale cutanată prin cosmetice.* Pe de altă parte nu toți copiii cu risc diversificați precoce sunt protejați de apariția ulterioară a unor alergii. Studiile clinice privind inducția primară a toleranței orale specifice pentru variate alimente alergenice la această categorie de copii s-au desfăşurat în general pe loturi mici, fără respectarea rigorilor cercetărilor științifice (38).

Diferențele în prevalența alergiei alimentare între diferite zone ale lumii, corelate cu specificul regional în alimentație şi cu particularități ale culturii, îndeamnă la aplicarea diferențiată a ghidurilor europene de prevenție şi tratament.

Rezultatele benefice ale introducerii precoce a alimentației complementare pot fi limitate de existența sensibilizărilor specifice dobândite înainte de orice consum al alimentului prin transfer de alergeni prenatal, prin laptele matern sau preluarea alergenului pe cale cutanată.

Lack G. (2012) a subliniat importanța conceptului patogenetic prin care sensibilizarea alimentară apare şi pe cale cutanată la copiii cu bariera cutanată deficitară, prin expunerea în mediu cu alergeni sau prin aplicarea de cosmetice care conțin alergeni alimentari. Acest mecanism de sensibilizare poate fi prevenit prin măsuri precoce profilactice aplicate barierei cutanate defective şi inducția precoce a toleranței pentru alimente cu potențial alergizant (39).

Experiențele clinice acumulate sugerează câteva recomandări privind introducerea alimentației complementare în riscul de alergie (32):

- alunele pot fi introduse precoce, progresiv, la 4-11 luni, ținând seama de maturizarea progresivă a sistemului imun.
- oul fiert 30 minute poate fi introdus la 4-6 luni la copii normali sau la cei cu risc crescut, cu rezultate mai bune decât introducerea pulberii de ou.
- nu este încă bine susținută reducerea riscului de alergie prin introducerea precoce a peştelui (metaanalize recente).

În alimentația copilului cu sau fără risc de alergie vor fi evitate: excesul de hidrocarbohidrați adus de produse de panificație cu făină rafinată, excesul de proteine provenite din carnea roşie, excesul de uleiuri hidrogenate şi grăsimi animale. Nu se adaugă zahăr (în alimente solide sau băuturi) sau sare înaintea vârstei de 2 ani; se evită alimentele care conțin adjuvanți (coloranți chimici, conservanți). Glutenul poate fi introdus, în cantități mici, între 4 şi

Scanned with OKEN Scanner

12 luni, continuând un aport relativ redus în mica copilărie. Aportul de fier este asigurat prin aport de carne sau alimente fortifiate cu fier.

Ingestia echilibrată de legume şi fructe (proaspete sau preparate) aduce fibre, vitamine, oligoelemente şi evită disbioza intestinală. *Dieta vegană la copii poate avea consecinţe nutriţionale severe impunând o supraveghere medicală complexă; părinţii trebuie să înţeleagă necesitatea reală a suplimentărilor alimentare* (23,40).

Nivelul seric al 25(OH)D, metabolit al vitaminei D, este apreciat (cu mici diferenţe) pe următoarea scară de gravitate: ≤ 25 nmoli/ml deficienţă, 25-49 nmoli/ml insuficient, ≥ 50 nmoli/ml suficient, ≥ 100nmoli/ml nivel toxic. Koistinen A. şi colab. 2015 au demonstrat că menţinând valoarea serică a 25(OH)D la o medie de 86 nmoli/ml, cu un aport zilnic de cel puţin 400 unităţi vitamină D, la copii cu vârsta de 2 ani, scade riscul de infecţii virale şi astm bronşic (inclusiv la cei cu istoric familial pozitiv pentru alergie) (41).

Profilaxia obezităţii la copii (educaţie pentru o alimentaţie sănătoasă şi sport) aduce beneficii celor cu risc de alergie şi astm şi celor cu boli alergice evolutive. Este bine dovedit că mediatorii eliberaţi de ţesutul adipos contribuie la agravarea inflamaţiei alergice; evoluţia concomitentă obezitate-astm/alte boli alergice, închide bucle patogenetice greu accesibile abordării terapeutice şi influenţării prognosticului.

Profilaxia secundară şi terţiară în alergia alimentară

Recunoaşterea promptă a alergiei, depistarea şi eliminarea alimentului alergizant, sunt obligatorii pentru profilaxia anafilaxiei sau a agravării unei patologii cronice asociată acestui tip de alergie. Pentru evitarea contactului copilului cu alergenul alimentar se introduce un complex de măsuri (35,42):

- alcătuirea unor meniuri cu substituenţi ai alimentului/alimentelor eliminate, corespunzător nevoilor nutriţionale, adaptate vârstei şi gustului copilului.
- educaţie terapeutică cu părinţii/aparţinătorii privind: citirea etichetelor plasate pe ambalajele alimentelor, prevenţia contaminării încrucişate în procesul de preparare a alimentelor tolerate cu cele alergenice, supravegherea alimentaţiei în afara familiei.
- instruirea profesorilor şi a personalului din bucătăriile şcolilor privind riscurile şi complicaţiile alergiei alimentare şi necesitatea asigurării meniurilor individualizate. Asigurarea asistenţei de specialitate în cabinetele şcolare dotate pentru rezolvarea urgenţelor.
- înlăturarea posibilităţilor de procurare de alimente din unităţi situate în şcoală sau în apropiere.

Scanned with OKEN Scanner

- evitarea contactului neprevăzut sau nesemnalat cu alergenul cauzal în: cosmetice, medicamente, vaccinuri, suplimente alimentare, salivă, transfuzii (sânge cu alergeni proveniți de la donator).

- vezi și capitolul Alergii alimentare.

Intervenții profilactice asupra mediului și stilului de viață

S-a acumulat o diversitate de opinii privind profilaxia și tratamentul alergiilor prin controlul expunerii la aero-alergeni. Capitolul dedicat acestui aspect este diferit de la un ghid de diagnostic și tratament la altul:

- Global Initiative for Asthma (GINA) (2017) menționează că evitarea alergenilor din locuința bolnavului sensibilizat nu se însoțește de un beneficiu clinic datorită prezenței alergenilor sensibilizanți și în zone din afara locuinței (exemplu: acarieni în mijloacele de transport) (43). Ghidul britanic privind diagnosticul și tratamentul astmului bronșic (2016) este în acord cu ghidul GINA.

- NHLBI Expert Panel Report-3 (EPR-3) (2007) recomandă reducerea expunerii bolnavului la alergenii sensibilizanți.

Profilaxia primară a sensibilizării este grevată de dificultăți. Copilul dobândește sensibilizări la aeroalergeni (a căror pondere este variabilă) într-un context favorizant: predispoziția ereditară, expunerea la riscuri epigenetice (nașterea prin cezariană, alimentația artificială, infecții virale, expunerea la fum de țigară și alți poluanți etc.). Aceste circumstanțe reduc eficacitatea metodelor de prevenție primară prin controlul mediului (vezi și capitolele Astmul bronșic și Rinita alergică).

Datele furnizate de diverse studii privind profilaxia primară precoce a sensibilizării la aero-alergeni sunt heterogene (divergente și confuze). Nu au fost conturate criteriile de aplicare a procedurilor de reducere a expunerii la aeroalergeni, în corelație cu nivelul riscului și nici condițiile în care se fac anumite recomandări pentru a evita măsuri inutile sau nocive. Mai mult, unii autori au remarcat că reducerea expunerii precoce la acarieni poate fi cauză de creștere a frecvenței sensibilizărilor la adolescent și adultul tânăr (44).

Un complex de măsuri privind profilaxia primară se adresează populației generale: controlul poluării, ocrotirea „plămânilor planetei", măsuri pentru reducerea încălzirii globale, controlul calității construcțiilor de locuințe etc. La nivel individual măsurile de control sunt nuanțate de agresivitatea factorilor de risc (tipul expunerilor, poarta de intrare a alergenilor, vârsta, prezența co-morbidităților etc.).

Profilaxia secundară și terțiară (măsuri de stopare a evoluției sensibilizării către alergie și a celor de reducere a severității evoluției inflamației alergice) prin controlul mediului este argumentată prin (45):

Scanned with OKEN Scanner

- efectul benefic al schimbării locului de muncă în astmul profesional sau al schimbării zonei geografice bogată în alergeni cu o zonă la altitudine înaltă unde concentrația alergenilor este redusă.

- existența sensibilizării și cuantificarea prin nivelul IgE specifice serice și mărimea testului cutanat (dovezi puternice ale riscului pentru astm bronșic alergic).

- creșterea riscului sensibilizărilor ulterioare prin expunerea precoce la alergeni domestici.

- efectul expunerilor repetate la alergenul sensibilizant privind numărul de exacerbări și agravări ale procesului inflamator cronic bronșic ca și reducerea funcției pulmonare în astmul bronșic alergic.

Traiectoria sensibilizărilor este specifică fiecărui aero-alergen fiind influențată de: caracteristicile porților de pătrundere a alergenilor (frecvent pe cale dual cutanată și respiratorie), expunerile microbiene, vulnerabilitatea atopică și caracteristicile genetice ale bolnavului; de exemplu relația variantelor regiunii cromozomale 17q21 cu sensibilizarea la animale de companie (45). Un exemplu sugestiv este alergia la pisică (afectează 1 din 5 adulți în populația lumii), provoacă alergie respiratorie, având la copil o traiectorie particulară (46). La vârsta de 3 ani frecvența sensibilizărilor a fost mai mare printre cei expuși precoce, apoi s-a constatat o reducere anuală treptată cu 6% a ratei de sensibilizare, comparativ cu cei care nu au avut contact precoce cu pisica. Polisensibilizările la trei sau mai multe molecule din alergen de pisică au provocat simptome mai frecvente comparativ cu cei monosensibilizați. *Evitarea expunerii la pisică întâmpină frecvent opoziția bolnavilor iar efectele imunoterapiei specifice nu au fost încă bine demonstrate.* Măsurile curente de management al acestei alergii sunt laborioase cuprinzând reducerea expunerii la alergen prin scoaterea animalului din casă sau spălarea sa frecventă, scoaterea covoarelor și a altor textile cu care a venit în contact, spălarea pereților, ventilarea încăperilor etc., iar imunoterapia specifică a dat rezultate controversate. A fost propusă imunizarea pisicii cu vaccin recombinat al alergenului Fel d 1 (implicat la 96% din totalul alergicilor la pisică) și, de dată recentă, reducerea alerginicității Fel d 1 în salivă, păr, scuame, prin administrarea de anticorpi specifici acestuia introduși în alimentație (ou) (47).

Măsurile de control a mediului, atât pentru profilaxia primară, cât mai ales în profilaxia secundară și terțiară, specifice fiecărei categorii de alergeni (acarieni, polenuri, animale de companie, gândaci de bucătărie) se asociază cu cele pentru reducerea factorilor de risc epigenetic. Aceşti factori imprimă sau agravează predispoziția atopică, mai ales la vârstă mică. Exemplificări privind riscul epigenetic (48):

Scanned with OKEN Scanner

- expunerea sugarilor la aer poluat este însoțită de stres oxidativ, supresia genelor LT reglatoare (LTreg) prin creşterea micro ARN (destabilizator al ARNm şi translației) şi metilarea ADN (vezi capitolul Originile precoce ale alergiei).

- expunerea copilului la fumat pasiv şi fumatul gravidei se însoțesc de creşterea nivelului micro ARN-223, situație asociată cu riscul debutului precoce al dermatitei atopice şi al wheezing-ului recurent (48).

Profilaxia agravării inflamației alergice şi a complicațiilor (profilaxie terțiară) prin metode farmacologice şi non-farmacologice, este orientată de ghidurile internaționale de diagnostic şi tratament specific fiecărei boli alergice. Protocolul terapeutic trebuie individualizat, adaptat vârstei copilului, fenotipului şi endotipului fiecărei boli alergice.

Tratamentul anti-inflamator cronic, modulat de evoluție, corecția promptă a exacerbărilor, tratamentul cu anti-IgE, antimediatori, imunoterapia specifică, imunoterapia nespecifică cu amestecuri de antigeni bacterieni, modifică evoluția naturală a bolilor alergice şi cresc calitatea vieții copilului.

Profilaxia este specifică fiecărei boli alergice; de exemplu Holt P.G. (2014) a prezentat o strategie de prevenție în astmul bronşic, cuprinzând (49):

- prevenție primară a sensibilizării la alergeni inhalați prin expunere zilnică a mucoasei orale la o mixtură de alergeni, urmărindu-se obținerea toleranței mucoasei (sunt necesare studii clinice în viitor).

- prevenție secundară prin blocarea consolidării răspunsului LTh2 la copilul sensibilizat prin imunoterapie specifică (aplicată în rinita alergică opreşte evoluția spre astm bronşic).

- prevenția şi/sau atenuarea sechelelor inflamatorii la sugarul cu infecții ale căilor respiratorii inferioare prin vaccinări şi/sau (în absența vaccinurilor specifice) imunostimulante orale cu derivați bacterieni.

- blocarea interacțiunilor inflamației atopice cu cea virală la copiii cu wheezing recurent prin administrarea de anticorpi anti-IgE (procedeu limitat de vârstă).

- blocarea progresiei astmului bronşic atopic de la intermitent la persistent la şcolarul cu istoric de exacerbări provocate de infecții virale (în sezon intermediar şi rece) prin vaccinări, tratamentul virozelor şi imunostimulare orală cu derivați bacterieni.

Profilaxia sensibilizării şi alergiei prin intervenții asupra microbiotei

Naşterea naturală şi alăptarea sunt condiții de bază pentru dobândirea unei microbiote echilibrate. Colonizarea cu floră bacteriană comensală cutanată şi a mucoaselor (intestinală, respiratorie) este acceptată de organismul uman începând cu perioada de nou-născut datorită unui program de

Scanned with OKEN Scanner

răspunsuri tolerogene față de antigeni self și non-self, dominat de LT reglator generat precoce după naștere, cu rol special față de răspunsuri autoimune. Bacteriile comensale intervin prin legături complexe în dezvoltarea sistemului imun local și general (vezi capitolul Originile precoce ale alergiei).

Profilaxia disbiozei și măsurile corectoare la porțile de pătrundere ale alergenilor se află în obiectivul actual al cercetărilor clinico-experimentale.

• Evitarea nașterii prin cezariană, a tratamentului precoce și abuziv cu antibiotice și a excesului de igienă au fost recunoscute ca măsuri benefice microbiotei implicit reducerii riscului de alergie.

• Expunerea copiilor la factori protectori: mediul de fermă, contact cu câini și dăunători, fratrie numeroasă etc. este corelată cu reducerea incidenței alergiilor. Acest aspect a fost explicat prin expunerea la endotoxina bacteriilor Gram negative (LPS). Este recunoscută și legată de CD14 (antigen monocitar 14). Codat pe cromozomul Cr5q31.3, CD14 funcționează ca un co-receptor al toll-like receptor 4 (TRL4), împreună alcătuind un activator important al sistemului imun înnăscut.

Expunerile la LPS sunt urmate de creșterea nivelelor Il-1, TNFα, Il-12, mediu care promovează diferențierea limfocitelor T naive în LTh1 inhibând formarea și funcția LTh2 (50,51,52).

Efectul protector al LPS este datorat reducerii metilării ADN (provocată de riscuri epigenetice) în aria citokinelor LTh2 (Il-4, Il-5, Il-13), situată pe Cr5q31 – locus RAD50. În lipsa acestei expuneri metilarea ADN persistă și poate fi depistată în sângele cordonului ombilical; ulterior, la vârsta de adult, se asociază cu nivele crescute ale IgE și astm bronșic (51,52).

Consumul de lapte proaspăt de fermă, nefiert, asociat efectelor benefice ale expunerii la LPS, scade frecvența alergiilor, situație remarcată în comunitățile tradiționale de agricultori Amish (51).

Profilaxia prin expunere la LPS („manevră epigenetică") s-a înregistrat în loturi de copii, nu și la adulți. Numeroase studii clinice recomandă expunerea la mediul de fermă a gravidei cu istoric familial de alergie încă din primele săptămâni de sarcină, continuând cu expunerea precoce profilactică a copilului.

La copii și adulți cu inflamație alergică declanșată, expunerea la LPS agravează evoluția bolii. Inhalarea LPS în astmul bronșic provoacă activarea receptorilor CD14 și CD11B, determină eozinofilie și neutrofilie în căile respiratorii, agravând boala. Endotoxina asociată membranei externe a bacteriei devine o componentă importantă a particulelor poluante din aer, din mediul domestic (mai ales mediul din case vechi), a fumului de țigară și a altor poluanți transportați de fermieri (48).

Scanned with OKEN Scanner

Intervenții profilactice pentru susținerea barierei cutanate și a microbiomului local. Simpson E.L. și colab. (2014) și Horimukai K. și colab. (2014) au propus aplicarea zilnică, încă de la naștere, a emolientelor cutanate hipoalergenice ca metodă de prevenție a dermatitei atopice la copii cu risc. S-a obținut reducerea pH-ului cutanat și susținerea diversității normale a microbiomului, mai ales în administrarea de emoliente conținând ceramide. Studii prospective ulterioare au remarcat reducerea frecvenței apariției alergiei alimentare și a alergiei respiratorii în loturile de nou-născuți care au beneficiat de această profilaxie (53,54,55).

Hidratarea și aplicarea de emoliente sunt măsuri de susținere permanentă a barierei cutanate defective asociate tratamentului farmacologic și nonfarmacologic al dermatitei atopice. Atât pentru profilaxia primară cât și în tratamentul dermatitei atopice (profilaxie secundară/terțiară) se vor asocia profilaxia și tratamentul sensibilizării alimentare. Preluarea epicutanată a alergenilor, atât alimentari cât și din aer, impune aplicarea unor măsuri profilactice speciale (evitarea cosmeticelor care conțin alergeni alimentari, reducerea expunerii la aero-alergeni, poluanți etc.).

Manipularea microbiomului cutanat pentru profilaxia apariției sau agravării dermatitei atopice și reducerea riscului dobândirii alergiei respiratorii (date sistematizate de 56).

- repopularea profilactică cu stafilococi comensali (epidermitis și hominis) în cazul disbiozei cutanate datorată creșterii abundenței stafilococului auriu, situație care însoțește debutul dermatitei atopice.

- aplicarea topică de Roseomonas mucosa (comensal al pielii) recoltat de la voluntari sănătoși, poate ameliora severitatea dermatitei atopice, reducând încărcătura cutanată cu stafilococ auriu favorizând astfel reducerea necesarului de corticoizi topici (studii clinice de fază I/II).

- colonizarea pielii cu stafilococ coagulazo-negativ, bacterie care induce producerea unor peptide anti-microbiene cu activitate anti-stafilococ auriu.

- transfer de microbiom cutanat de la voluntari sănătoși pe pielea bolnavului cu dermatită atopică severă.

La aceste măsuri profilactice se asociază protecția și corectarea microbiomului intestinal.

Protecția și corectarea microbiomului intestinal, este esențială pentru profilaxia alergiei alimentare și a patologiei asociate.

Măsuri dietetice, introduse precoce, asigură substratul florei bacteriene anaerobe de fermentație producătoare de acizi grași cu catenă scurtă (butirat, propionat, acetat), metabolom cu implicații majore în dezvoltarea sistemului imun la copil. Butiratul acționează reglator în procese epigenetice (inhibiția histon-deacetilazelor, activarea transcripției) promovând răspunsuri de tip

Scanned with OKEN Scanner

LTh1 prin stimularea populației LT reglatoare, modulând producerea de citokine şi efectele imune ale celulelor dendritice, monocite, mastocite. Propionatul şi acetatul scad capacitatea celulelor dendritice de a promova răspunsuri LTh2, protejând față de alergia respiratorie. Scăderea producătorilor de butirat (Eubacterium şi Anaerostipes) se însoțește de creşterea florei care produce lactat, favorizând apariția şi agravarea dermatitei atopice. Activarea preluării alergenilor pe cale cutanată, asociată disbiozei, este o cauză de multi-morbiditate alergică (57).

În obiectivul cercetărilor moderne se află relația dintre o anumită compoziție a alimentelor sugarului şi obținerea dominației unei flore microbiene intestinale protectoare. Grimshaw K.E. şi colab. (2014) au subliniat rolul aportului crescut de fructe şi legume şi al alimentelor preparate în casă (evitarea aditivilor) (58).

Tratamentul cu microorganisme probiotice constă în a aduce în contact bacteriile intestinale cu una sau mai multe microorganisme vii nepatogene care vor competiționa cu microorganisme patogene şi vor corecta disbioza. Probioticele acționează prin refacerea integrității barierei funcționale intestinale, a stratului de mucină, reglarea proceselor de proliferare celulară şi apoptoză şi stimularea imunității locale şi sistemice (date sistematizate de 59). Au fost recomandate în profilaxia dermatitei atopice cu mecanism IgE datorită efectului benefic constând în stimularea LTreg. şi în consecință reducerea răspunsului inflamator de tip LTh2 şi stimularea LTh1.

- amestecul de Lactobacillus (reuteri, salivarius), Enterococccus faecium şi Bifidobacterium animalis refac compoziția monozaharidică a mucinei şi cresc grosimea stratului.

- Lactobacillus plantarum împreună cu alte bacterii probiotice cresc expresia proteinelor joncționale reducând permeabilitatea intestinală.

- Lactobacillus rhamnosus LGG are efecte citoprotectoare şi anti-apoptotice reglând proliferarea şi migrația celulară, activând gene anti-apoptotice.

- Lactobacillus acidophilus creşte expresia genelor codante implicate în proliferarea celulară.

- Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum, Enterococcus faecium, cresc secreția de IgA total în jejun.

- Lactobacillus paracasei scade producția de citokine pro-inflamatorii (Il-8, Il-6, TNFα) induse de Salmonella typhi.

- Bifidobacterium breve stimulează celulele dendritice pentru producerea de mediatori anti-inflamatori (Il-10, Il-27, Il-22), activatoare ale epiteliului intestinal pentru sinteza de proteine antimicrobiene.

Scanned with OKEN Scanner

Probioticele sunt agreate de OMS pentru o administrare în cantități adecvate, justificat de beneficiile aduse sănătății, dacă îndeplinesc criteriile impuse de Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentației (60): tulpinele genetic stabile să provină din tractul gastrointestinal al indivizilor sănătoși, să fie viabile, nepatogene, rezistente la atacul acid, enzimatic și biliar, să fie competitive dar și tolerante față de microbiota normală, să nu fie invazive, să fie rezistente la antibiotice și să nu transfere rezistență florei indigene.

Recomandarea probioticelor în boli alergice și astm este susținută de „ipoteza microflorei" născută din identificarea particularităților microbiotei la alergici. Disbioza este un factor de risc de sensibilizare (mai ales la vârstă mică) și are implicații patogenetice specifice în diverse tipuri de manifestare alergică.

Discordanțele rezultatelor studiilor privind eficacitatea profilactică și/sau curativă a diverselor probiotice (sau a combinațiilor lor) sunt generate de lipsa de uniformitate a protocoalelor de cercetare, a unor criterii comune de includere în studiu (vârsta, tipul manifestării alergice, riscuri genetice și din mediu, răspunsul bolii la tratamentul comun, vechimea bolii etc.), mărimea loturilor de bolnavi, profile precise de markeri de evoluție (clinici, bacteriologici etc.).

Entuziasmul recomandării Lactobacillus rahmnosus ca și a altor probiotice în profilaxia și tratamentul dermatitei atopice sau în profilaxia astmului bronșic a diminuat în ultimii ani în urma unor metaanalize meticuloase (61). Cu toate aceste discordanțe, ținând seama de rolul microorganismelor în modularea sistemului imun și de legătura disbioză-alergie, probioticele reprezintă în continuare o speranță (62).

Se recomandă administrarea prudentă a probioticelor la bolnavi cu deficit imun congenital sau dobândit, autoimunitate, la sugari cu sindrom de intestin scurt sau omfalocel, la cei aflați în stare critică, mai ales cei cu cateter venos central, deoarece există riscul diseminărilor sistemice. Deși raportări mai vechi semnalează creșterea agregabilității plachetare, endocardită infecțioasă, carii dentare, lucrări recente afirmă că efectele secundare ale probioticelor sunt reduse predominând manifestări gastrointestinale.

Combinațiile probioticelor cu prebiotice, denumite simbiotice, s-au impus prin rezultate favorabile. Prebioticele sunt componente alimentare nedigerabile, fructooligozaharide și galactooligozaharide (carbohidrați neabsorbabili) care susțin flora normală a intestinului dar și multiplicarea și activitatea probioticelor. OMS (2016) a recomandat ca toate formulele de lapte pentru sugari să fie suplimentate cu prebiotice.

Scanned with OKEN Scanner

Produsul simbiotic care conține ca probiotice Lactobacillus casei, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus plantarium, prebiotice (fructooligozaharide şi galactooligozaharide) şi biotina, a redus semnificativ severitatea dermatitei atopice la copii cu vârsta medie de 1,5 ani (Ibanez M. şi colab. 2018 citat de 63).

Profilaxia prin imunoterapie specifică de alergen (ITS)

Profilaxia primară a sensibilizării la copii cu risc crescut pentru alergie constă în introducerea precoce a ITS cu extracte de alergeni naturali sau modificați înainte de dobândirea oricărei sensibilizări. Expunerea zilnică a mucoasei orale la o mixtură de alergeni solubili (iarbă, acarieni, pisică) la copii în vârstă de 1 an a fost urmată de rezultate încurajatoare privind reducerea frecvenței sensibilizărilor şi alergiilor; nu s-au înregistrat efecte adverse semnificative (64).

Profilaxia secundară prin ITS are ca obiectiv prevenirea debutului simptomelor alergiei la copilul asimptomatic cu sensibilizare dovedită de prezența IgE specifice. Este o intervenție în „fereastra de oportunitate preclinică" pentru a împiedica trecerea de la stadiul monomolecular la stadiul polimolecular, sensibilizare la mai mulți epitopi ai aceluiaşi alergen. Acest proces denumit „molecular spriding" (răspândire moleculară) se desfăşoară în ani facilitat de expunerea permanentă la alergenul sensibilizant şi intervenția posibilă a unui mecanism de autoîntreținere.

ITS blochează răspunsul LTh2 prin dezvoltarea mecanismelor toleranței pentru alergenul incriminat prevenind astfel multiplicarea răspunsului mediat IgE la molecule distincte, noncross-reactive ale aceluiaşi alergen. Administrarea moleculelor alergenice în stadiul mono/oligo-molecular al sensibilizării, în preparate adaptate profilului individual al IgE specifice, pentru prevenirea debutului simptomelor alergice la copilul sensibilizat asimptomatic, este denumită „component resolved profilaxis" (65).

Această strategie preventivă secundară aplicată la sugarul şi copilul mic sensibilizat, aparent sănătos, împiedică apariția şi multiplicarea sensibilizării IgE denumită clasic „marş alergic" (66).

Includerea ITS în tratamentul bolii alergice, privită de mulți autori ca *profilaxie terțiară*, contribuie la reducerea sau eliminarea simptomelor determinate de expunerea la alergen, modificarea istoriei naturale a bolii alergice prevenind/minimizând complicațiile şi cronicizarea, *stoparea dobândirii de noi sensibilizări la indivizi cu boală alergică cunoscută.* ITS cu durata de 3 ani la alergici monosensibilizați la acarieni a redus riscul sensibilizărilor adiționale (67).

Scanned with OKEN Scanner

ITS în rinita alergică şi rino-conjunctivita alergică este o metodă curativă reducând semnificativ simptomele clinice şi, în acelaşi timp, profilactică a progresiei inflamației alergice în căile respiratorii inferioare.

Studiul PAT (Preventive Allergy Treatment) a demonstrat că ITS a redus de 2,5-3 ori frecvența debutului astmului bronşic la copii cu rinită alergică, concomitent cu reducerea riscului de noi sensibilizări la alergeni din mediu (64).

Inițierea ITS fie ca prevenție a sensibilizării sau a debutului alergiei la copilul sensibilizat, fie ca tratament al unei boli alergice, pentru oricare din căile de administrare a alergenului, trebuie precedată de informarea părinților/bolnavului privind beneficiile, limitele, riscurile de complicații sistemice sau locale şi costurile tratamentului (nesubvenționate de stat). Colaborarea permanentă şi aderența la protocolul terapeutic elaborat de specialistul alergolog sunt esențiale pentru desfăşurarea corectă a ITS.

Sunt necesare mai multe studii clinice privind ITS la copii (reactivi, doze, căi de administrare, modalități de reducere a reacțiilor adverse). De asemenea sunt necesare precizări privind criteriile de recomandare a ITS ca profilaxie (primară, secundară) şi cele necesare alegerii momentului introducerii ITS ca tratament în diversele stadii ale bolilor alergice.

BIBLIOGRAFIE

1. Haahttela T. Waht is needed for allergic children? Pediatr Allergy Immunol 2014,25:21-24.
2. Lockett G.A. Epigenomics and allergic disease. Epigenomics 2013,5:685-699.
3. Martino D., Joo J.E., Sexton-Oates A. et al. Epigenom-wide association study reveals longitudinally stable DNA methylation differences in CD4+ T cells from children with mediated food allergy. Epigenetics 2014, 9:998-1006.
4. Kelleher M., Dunn-Galvin A., Hourihane J. et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 month predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. J Allergy Clin Immunol 2015,135:930-935el.
5. Hăland G., Carlsen K.C.L., Sandvik L. et al. Reduced lung function at birt hand the risk of asthma at 10 years of age. N Engl J Med 2006,355:1682-1689.
6. Prescott S., Nowac-Wegrzyn A. Strategies top revent or reduce allergic disease. Ann Nutr Metab 2011,59(suppl.1):28-42.

Scanned with OKEN Scanner

7. Venter C., Brown K.R., Maslin K., Palmer D.J.: Maternal dietary intake in pregnancy and lactation and allergic disease outcomes in offspring. Pediatr Allergy Immunol 2017,28,2:135-143.
8. Shahenn S.O., Northstone K., Newson R. et al. Dietary patterns in pregnancy and respiratory and atopic outcames in childhood. Thorax 2009, 64:411-417.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000:106(2Pt1):346-349.
10. Muraro A., Halken S., Arshad S.H. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guedelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014,69:590-601.
11. Calvani M., Alessandri C., Sopo S.M. et al. Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitivitation in the offspring: role of maternal atopy. Pediatr Allergy Immunol 2006,17:94-102.
12. Venter C., Meyer R.W., Nwaro B.I. et al. EAACI position paper: influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. Allergy 2019,74:1429-1444.
13. Gunaratne A.W., Makrides M., Collins C.T. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. Cchrane Database Syst Rev 2015:7:CD010085.
14. Krauss-Etschman S., Hartl D., Rzeahk K.P. et al. Decreased cord blood Il-4, Il-13 and CCR4 and increased TGFβ levels after fish oil supplementation of pregnant women. J Allergy Clin Immunol 2008,121:464-470.
15. Castro- Rodriguez J.A., Garcia-Marcos L., Sanchez-Solis M. et al. Olive oil durong pregnancy is associated with reduced wheezing during the first year of life on the offspring. Pediatr Pulmonol 2010,45:395-402.
16. Miyake Y., Sasaki S., Tanaka K., Hiroka Y. Consumption of vegetables, fruits and antiozidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. Allergy 2010,65:758-765.
17. Chiu C-Y., Yao T-C., Chen S-H. et al Low cord blood vitamin D levels are associated with increased milk sensitization in early childhood. Pediatr allergy immunol 2015,25:767-772.
18. Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A. et al. Regulation of inflammatory responsed by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR 43. Nature 2009,461:1282-1286.
19. Matheson N.C., Allen K.J., Tong M.L.K. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. Clin Exp Allergy 2012,42:827-851.

Scanned with OKEN Scanner

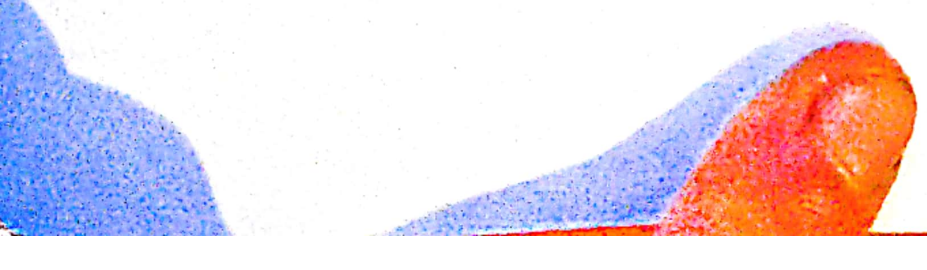
20. Kiewiet M.B.Z., Gros M., van Meerven R.J.G., Faas M.M., de Vos P. Immunomodulating properties of protein hydrolysate for application in cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 2015,26,3:206-217.
21. Rodend C., Frei R., Depner M. et al. Increased food diversity in the first year of life is inveresely associated with allergic diseased. J Allergy Clin Immunol 2014,13:1056-1064.
22. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C. et al. Word Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): probiotics. Word Allergy Organ.J. 2015:8:eColection 2015.
23. Fewtrell M., Bronsky J., Campoi C. at al. Complementary feeding: a position paper by the European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017,64(1):119-132.
24. Turati F., Bertuccio P., Galone C. et al. Early weaning is beneficial to present atopic dermatitis occurance in young children. Allergy 2016,71:878-888
25. Parks E.P., Shaichchalil A., Grolean V. et al. Feeding healthy infants, children and adolescents. In Kliegman R.K., Stanton B.F., Geme III J.W. Nelson Textbook of Pediatrics 20thEd.Elsevier 2016:286-288.
26. Tuokkola J., Luukainen P., Tapanainen H. et al. Maternal diet during pregnancy and lactation and cow's milk allergy in offspring. Eur J Clin Nutr 2016,70:554-559.
27. Dutoit G., Frong R.X., Lack G. The role of dietary intervention in the prevention of IgE-mediated food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017,28:222-226.
28. Zeiger R.S., Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. J Allergy Clin Immunol 1995,95:1179-1190.
29. Ierodiakonou D., Garcia-Larsen V., Logan A. et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016,316:1181-1192.
30. Davisse-Paturet C., Raherison C., Adel-Patient K. et al. Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers. From the ELFE cohort. Pediatr Allergy Immunol 2019,30:614-623.

Scanned with OKEN Scanner

31. Nwaru B.I., Erkkola M., Ahonen S. et al. Age of introduction of solid foods during the first year and allergic sensivitation at age 5 years. Pediatrics 2010,125:50-59.
32. Palmer D.A., Prescott S.L. Early introduction of food reduces food allergy. Pro Pediatr AC Immunol 2017,28:214-229.
33. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H. et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 2015,372:803-813.
34. Palmer D.J., Metcalfe J., Makride M. et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2013,132:387-392.
35. Shicherer S.H., Lack G., Jones S.M. Food allergy management. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier.2020:1352-1390.
36. Nowak-Wegrzyn A., Sampson H.A., Shicherer S.H. Food allergy and adverse reactions to food. In Kligman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson's of Pediatrics. 20 Edition Elsevier 2016:1137-1142.
37. Ricci G., Francesca Cipriani. Wich advised for primary food allergy prevention in normal or high-risk infant? Pediatric Allergy Immunol 2016, 27:774-778.
38. Pastor-Vargas C., Maroto A.S., Diaz-Perales A. et al. Detection of major food allergens in amniotic fluids: initial allergenic encounter during pregnancy. Pediatr Allergy Immunol 2016,27:716-720.
39. Lack G. Update on risk factors for food allergy. J Allergy Clin Immunol 2012,129:1187-1197.)(Peters R.H., Dang T.D., Allen K.J. Specific oral tolerance induction in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2016, 27:784-794.
40. Perkin M.R., Logan K., Tseng A. et al. EAT Study Team. Randomized Trial of Introduction of 1011 allergenic foods in breath-fed infants. N Engl J Med 2016,374(18):1733-1743 1012.
41. Koistinen A., Turunen R., Vuorinen T. et al. Vitamin D, virus-etiology and atopy in first-time wheezing children in Finland. Pediatr Allergy Immunol 2015,25:817-837.
42. Akdis C.A., Sicherer S.H. Allergy and immunologic basis of atopic disease. In Kliegman R.M., Tanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Elsevier 2016:1137-1143.

Scanned with OKEN Scanner

43. Tovei E.R., Willenborg C.M., Crisafulli D.A. et al. Most personal exposure to house dust mite aeroalergen occurs during the day. PLos ONE 2013,8(7):e69900.
44. Toelle B.G., Garden F.L., Ng K.K. et al. Outcomes of the childhood asthma preventiot study at 11,5 years. J Allergy Clin Immunol 2013, 132(5):1220-2.e3.
45. Blekic M., Kljaic Bukvic B., Aberle N. et al. 17q12-21 and asthma: interactions with early-life enviromental exposures. Ann Allergy Asthma Immunol 2013,110(5):347-53.e2.
46. Bousquet P.J., Chinn S., Janson C. et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to enviromental aeroallergens in the european community respiratory health survey 1. Allergy 2007, 62:301-309.
47. Satyaraj E., Wedner H.J., Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: a transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. Allergy 2019,74(suppl.107):5-17.
48. Hernandez M.L., Peden D.B. Air pollution: indoor and outdoor. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier.2020:479-494.
49. Holt P.G. Prevention-what is the most promising approach? Pediatr Allergy Immunol 2014,25:12-14.
50. Strachan D. Hay fever, hygiene and household size. BMJ 1989,299:1259-1260.
51. Braun-Fahrlander C., Gassner M., Grize L. et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. Clin Exp Allergy 1999,29(1):28-34.
52. Lau M.Y.Z., Dharmage S.C., Burgess J.A. et al. CD14 polymorphism, microbial exposure and allergic diseases: a systematic review of gene-environment interactions. Allergy 2014,69:1440-1453.
53. Simpson E.L., Khalmers J.R., Hanifin J.M. et al. Emmolient inhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. J Allergy Clin Immunol 2014,134(4):818-823.
54. Horimukai K., Morita K., Narita M. et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2014,134(4):824-830.26.
55. Glatz M., Jo J.H., Kennedy E.A. et al. Emmolient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. PLoS One 2018,13(2):e192443.



Scanned with OKEN Scanner

56. Huiwen Tham E., Rajakulendran M., Wah Lee B., Van Bever H.P.S. Epicutaneous sensitization to food alergens in atopic dermatitis: what dowe know? Pediatr A Immunol 2020,31:7-18.
57. Roduit C., Frei R., Ferstl R. et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. Allergy 2019,74,4:799-809.
58. Grimshaw K.E., Maskell J., Oliver E.M. et al. Diet and food allergy development during infancy: birth cohort study findings using prospective food diary data. J Allergy Clin Immunol 2014,133(2):511-519.
59. Buzinschi S. Microflora organismului uman şi rolul său în patologie. Terapia probiotică. Ed.Academiei Române 2019:141-147.
60. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assesement by EFSA on microorganisms used in food/feed and the production of food/feed aditives. ESFA J 2005,226:1-22.
61. Cabana M., McKean M., Caughey A. et al. Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: a randomized controlled trial. Pediatrics 2017,140,3: e20163000.
62. Butel M.J., Waligora-Dupriet A. Probiotics and prebiotics: what are they and what can they do for us? In Nibali L., Henderson B.(Eds.). The human microbiota and chronic disease. Ed.Blackwell W. 2016:467-482.
63. Buzinschi S. Microflora organismului uman şi rolul său în patologie. Terapia probiotică. Ed.Academiei Române 2019:184-185.
64. Holt P.G., Sly P.D., Sampson H.A. et al. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high risk children: a pilot study. J Allergy Clin Immunol 2013b,132:991-993.
65. Bousquet J., Pfaar O., Togias A. et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. Allergy 2019,74:2087-2102.
66. Muraro A., Roberts G., Halken S. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy. Executive statement. Allergy 2018,73(4):739-743.
67. Dhami S., Nurmatov U., Halken S. et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergic disease: protocol for a systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2016,27:236-241.

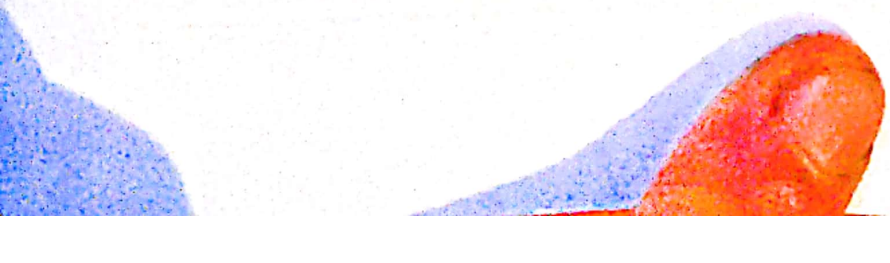
Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC ŞI IMUNOTERAPIA SPECIFICĂ ÎN BOLILE ALERGICE

Tratamentul farmacologic cuprinde medicamente care combat efectele mediatorilor eliberați în faza precoce și tardivă a răspunsului alergic și medicamente cu efect supresor, antagonist sau competitiv al partenerilor implicați în cronicizarea inflamației alergice și în remodelare.

- Agenții adrenergici legându-se rapid la receptori de suprafață α și/sau β, distribuiți variabil între structuri, recuperează funcțional organe vitale; răspunsul clinic depinde de tipul și distribuția receptorilor cărora se adresează:
  - epinefrina prin legarea la receptori α și β are efecte corectoare combinate, salvatoare în anafilaxie
  - agenții α-adrenergici reduc congestia nazală prin vaso-constricție
  - β_2-agoniștii cu acțiune de scurtă durată au efect activator adrenergic și inhibitor colinergic determinând bronhodilatație și creșterea clearance-ului muco-ciliar; β_2-agoniștii cu acțiune de lungă durată întrețin bronhodilatația timp de 12 ore și susțin efectele corticosteroizilor.
- Agenții anti-colinergici competiționează cu acetilcolina, inhibând receptorii muscarinici.
- Teofilina, xantină cu acțiuni moleculare multiple individualizate (modulate genetic), produce bronhodilatație, supresia unor relee pro-inflamatorii, stimulează centrii respiratori, contractilitatea diafragmului și glandele suprarenale. Particularitățile farmacocineticii la copii impun monitorizarea teofilinemiei.
- Prima generație de medicamente anti-histaminice (AH_1) care străbat bariera hemato-encefalică interferând cu neurotransmisii, a fost înlocuită cu generația a doua neînsoțită de complicații, fără toxicitate sau risc vital prin supradozare. Pot fi administrate, unele la vârste mici, la copii cu rinită alergică, rino-conjunctivită alergică, urticarie.



Scanned with OKEN Scanner

- Glucocorticosteroizii acționează prin efecte genomice directe (modulând transcripția), indirecte (blocând NF-kB) și non genomice. Administrați cronic supresează producerea majorității modulatorilor inflamației și ai receptorilor lor, modulează sistemul imun înnăscut. În funcție de fenotipul alergiei, corticoterapia se asociază cu alte medicamente (bronhodilatatoare, anti-leucotriene, anti-citokine etc.). În tratament cronic, se impun administrări topice pentru evitarea complicațiilor sistemice severe.
- Montelukast Na, antileucotrienă (antagonist de receptor), recomandat la copii, combate bronhoconstricția și are efecte antiinflamatorii. Este poziționat ca tratament alternativ în formele ușoare și ca tratament adițional cortizonului în treptele superioare de severitate ale astmului bronșic persistent. Alte indicații: wheezing recurent post-bronșiolitic, AB indus de efort sau de aspirină.
- Cromonele, inhibitoare ale degranulării mastocitare, nu sunt medicamente de criză. Se administrează topic ca adjuvante ale corticoterapiei sau ca măsură profilactică a exacerbărilor.
- Agenți biologici:
  - omalizumab este indicat ca tratament adițional în fenotipurile severe ale alergiei necontrolate de tratamentul comun: astm bronșic alergic, urticarie cronică spontană, rinita alergică sezonieră și perenă (asociată sau nu cu astm), alergia alimentară și ca adjuvant al ITS.
  - anti-citokinele se recomandă individualizat, precedate de precizarea fenotipului/endotipului bolii alergice, la cazurile cu evoluție severă necontrolată de tratamentul comun. Se adresează specific citokinelor (cu rol patogenetic cheie) în formă liberă sau receptorilor lor. S-au acumulat date privind beneficiul adiționării anticorpilor monoclonali anti Il-5 liberă (mepolizumab), anti-receptori Il-5 (benralizumab), anti-receptori Il-4 (Il-4α – dupilumab), sub vârsta de 18 ani.
- Imunoterapia specifică, modificatoare de boală, este poziționată atât în profilaxia primară și secundară, cât și în tratamentul alergiilor (profilaxie terțiară). Bolnavii care răspund favorabil la ITS dobândesc toleranță durabilă pentru alergenul specific și sunt feriți de noi sensibilizări.

Scanned with OKEN Scanner

Agenți adrenergici

Receptorii adrenergici, distribuiți într-o varietate de țesuturi, sunt reprezentați de receptorul α_1-adrenergic şi α_2-adrenergic, ambii cu câte trei subtipuri, efectori ai stimulărilor excitatorii (vasoconstricția) şi receptori β-adrenergici cu subtipurile β_1, β_2 şi β_3, efectori ai relaxării mușchiului neted.

Răspunsul la agenții adrenergici este specific subtipurilor de receptori la care se leagă (1).

Epinefrina. Acționează neselectiv legându-se la receptori α şi β-adrenergici.

Efectul bronhodilatator prin relaxarea mușchiului neted bronşic şi inhibiția celulelor mastocitare (mediate β_2) este însoțit de efecte concomitente: cardiace (creşterea frecvenței şi a forței de contracție – mediate β_1), creşterea secreției de renină (mediată β_2), efecte gastro-intestinale (scăderea motilității mediată α şi β_2), glicogenoliză (mediată α şi β_2), efecte oculare (midriază mediată de receptori α_1), constricția vaselor pielii şi ale intestinului (mediate α_1). Aceste multiple efecte sistemice sunt benefice, salvatoare în anafilaxie (cu condiția respectării dozei) şi primejdioase în exacerbarea AB.

Agenții α-adrenergici, stimulând selectiv receptorul α_1-adrenergic din venulele post-capilare şi α_2-adrenergic din arteriolele pre-capilare, produc vasoconstricție decongestionând mucoasa nazală; forme de prezentare:

- decongestionante orale, pseudoefedrină şi fenilefrină, care se absorb parțial (38%) şi lent (30 minute-2 ore). Sunt contraindicate sub vârsta de 6 ani, la bolnavi cu hipertensiune arterială, boală coronariană, diabet, glaucom, hipertiroidism. Se pot însoți de efecte secundare cardio-vasculare, cefalee, vărsături, retenție urinară.

- decongestionante topice nazale: fenilefrina, oximetazolina, naftazolina, tetrahidrozolina, xilometazolina, toate având efect rapid. Utilizarea excesivă (peste 3-5 zile) provoacă dependență; supradoza provoacă recăderea congestiei.

β_2-agoniști

Receptorii β-adrenergici sunt subclasificați în β_1, β_2 şi β_3, au fost obținute medicamente cu selectivitate înaltă pentru β_2.

Receptorul β_2, localizat în membrana celulară, este format dintr-un lanț de aminoacizi cu 7 spire helicoidale şi are conexiuni extra şi intra-celulare. Este un membru al familiei de 7 receptori transmembranari cuplați cu proteina G (receptor proteic chimeric).

Activatorii adrenergici, acționând asupra fracțiunii receptorului situată pe membrana celulară, produc disocierea proteinei G în două subunități (Gα şi dimerul β/γ).

Scanned with OKEN Scanner

Gα declanşează un lanţ de reacţii intracelulare mediate de AMPc care scad tonusul muşchiului neted, provocând relaxarea. Concomitent sunt activate şi alte mecanisme care contribuie la relaxare: pompa Na^+/K^+ (trecerea K în spaţiul extracelular), proteina reglatoare a schimbului Na-H.

Fosforilarea receptorului β_2 efectuată de kinazele receptorului proteinic G facilitează legarea unor β-arrestine care îl desensibilizează şi favorizează internalizarea. Receptorul β_2 internalizat poate fi reciclat numai după defosforilare sau va fi distrus în lizozomi (2).

Receptorul β_2 poate fi antagonizat de receptorul cisteinilleu-cotrienelor sau de receptorul muscarinic M_3 care provoacă contracţia muşchiului neted, ceea ce sabotează efectul medicamentelor β_2-agoniste scăzându-le potenţa şi eficacitatea. Mediatorii inflamatori Il-1β şi TNFα împiedică cuplarea receptorului β_2 la releele intracelulare efectoare. Aceste situaţii însoţesc astmul bronşic sever necontrolat de medicamentele β_2-agonste.

β_2-agonişti cu acţiune de scurtă durată (BASD) acţionează rapid la nivelul muşchiului neted bronşic prin efect adrenergic şi inhibitor colinergic, determinând bronhodilataţie şi creşterea clearance-ului muco-ciliar. Sunt inhibitori ai răspunsului alergic precoce prin stabilizarea mastocitului şi inhibiţia eliberării mediatorilor (histamină, cisteinilleucotriene etc.), prin protejarea integrităţii vasculare, stimularea eliberării unui factor bronho-relaxant din celulele epiteliului bronşic. Nu influenţează bazofilul.

BASD combat bronhoconstricţia din criza de astm bronşic şi protejează împotriva stimulilor bronhoconstrictori: metacolina, histamina, cisteinilleucotrienele, efortul.

Modificările moleculare ale epinefrinei au dus la obţinerea derivaţilor evoluaţi la care s-au eliminat efectele α-adrenergice, β_1-adrenergice şi a crescut progresiv gradul de selectivitate β_2.

Medicamentele care acţionează selectiv pe receptorul β_2:

- isoproterenolul, rezultat din modificarea epinefrinei, are efect aproape exclusiv la nivelul beta-receptorilor (beta1 şi beta2)
- salbutamol (albuterol) este derivat din isoproterenol şi are selectivitate mai mare pentru receptorul beta2 (elimină riscul cardio-vascular al stimulării receptorului beta1)
- terbutalina, pirbuterol, bitolterol
- salmeterol, formoterol au selectivitate înaltă pentru receptorul beta2 şi acţiune de lungă durată (10-12 ore)

Salbutamol, terbutalina, formoterol, pirbuterol, bitolterol, au efect cu debut rapid (5-10 minute), maximal în 45 minute, diminuând în 4-6 ore. Nu acoperă nevoia de bronhodilatator pe toată durata nopţii. Infecţia virală a căilor respiratorii inferioare întârzie apariţia răspunsului bronhodilatator (3).

Scanned with OKEN Scanner

Calea de administrare inhalatorie (agreată şi recomandată în toate ghidurile de tratament) are două variante pentru copii sub vârsta de 6 ani:

- nebulizare pe mască cu aparat de aerosoli, metodă care se aplică în crizele severe la toate vârstele
- nebulizare uscată cu dispozitive de tip spray (MDI) adaptată la un spacer.

În ambele tipuri de nebulizări s-a constatat o depunere pulmonară a particulelor de medicament de aproximativ 10% din substanța administrată (4).

Administrarea repetată a BASD în scop protector ca şi dozele excesive din crizele severe de astm bronşic, reduc efectul dilatator datorită decuplării releului intracelular prin internalizarea receptorilor şi scăderea ARNm (tahifilaxie) şi datorită intervenției mediatorilor procesului infla-mator, crescând riscul efectelor adverse. Această complicație era frecventă în epoca folosirii cronice a BASD pe cale inhalatorie. Administrarea repetată de formoterol în crizele de astm bronşic a fost corelată cu creşterea mortalității.

BASD nu au efet anti-inflamator şi pot agrava răspunsul alergic în faza precoce şi tardivă. *Persistența simptomelor acute sub tratament cu BASD impune asocierea corticoterapiei* (5).

Efectele secundare (mai frecvente în administrarea orală şi în administrarea inhalatoare excesivă) includ: tremurături ale muşchilor scheletici, hiperglicemie la diabetici, aritmii cardiace, hipokaliemie.

Efectele adverse sunt mai frecvente în administrările orale şi în administrarea inhalatorie excesivă.

B_2-agonişti cu acțiune de lungă durată (BALD).

Salmeterol şi formoterol sunt B_2-agonişti cu acțiune prelungită (12 ore) datorată probabil interacțiunilor cu lipide membranare constituindu-se astfel un depozit din care eliberarea este lentă. Cheng J.B. şi colab. 1980 (citat de 2) au sugerat că BALD stimulează receptorul glucocorticoizilor şi activează translocația sa către nucleu amplificând mecanismul de transcripție. Sub efectul corticosteroizilor creşte expresia genei de transcripție a B_2-receptorilor în plămâni.

Bronhodilatatorul formoterol, pătruns şi în faza apoasă a membranei, poate difuza rapid mimând efectul BASD (bronhodilatație în 3 minute, maximală în 30-60 minute); *este recomandat şi în exacerbări al astmului.*

Efectul bronhodilatator al salmeterol se instalează mai lent, în 10-20 minute, fiind contraindicat în exacerbări.

Ambele medicamente întreținând bronhodilatația timp de 12 ore, oferă stabilitate funcțională căilor respiratorii ameliorând necesarul de

Scanned with OKEN Scanner

cortizon, parametrii clinici, funcționali şi prognosticul astmului bronşic persistent. Este dovedit faptul că BALD, indicați ca tratament asociat în treptele superioare de severitate a astmului, au scăzut dozele de cortizon inhalat, au controlat simptomele nocturne şi au profilactizat componenta de efort (4).

Copiii prezintă o variabilitate mai mare a răspunsului la BALD provocată de:

- variabilitate genetică
- rigiditate mai redusă a căilor respiratorii
- răspuns imun atopic frecvent
- evoluția inflamației cronice (scade durata efectului BALD)
- particularitățile bronhoconstricției la efort (diferă de cea a adul-tului).

Încă din 1992, au fost identificate trei variante ale genei ADRB2 codantă a receptorului β_2-adrenergic, datorate unor modificări în poziționarea aminoacizilor.

Contribuția factorilor genetici la scăderea răspunsului la BALD la copii a fost aproximată la 28,5% iar bilanțul la toate vârstele a fost de 18%. Metaanaliza a 33 studii (total 6051 copii cu astm bronşic persistent) a evidențiat prezența variantei r1042713 a genei ADRB2 însoțită de riscul exacerbărilor apărute sub tratament cronic cu BALD. Varianta menționată este caracteristică copiilor, nu a fost evidențiată şi la adulți (6).

Studiile de farmacogenetică ale BALD la copii nu sunt omogene şi nici suficiente numeric, totuşi s-a conturat un cumul de factori care influențează răspunsul la BALD: factori din mediu şi socio-economici, variante genice etnice, expuneri la alergen, stres psiho-social, expuneri la fum de țigară, obezitatea, aderența scăzută la tratament, acces scăzut la medicamente.

Unele ghiduri recomandă la copii cu astm bronşic moderat/sever necontrolat de doze mici de corticosteroizi inhalați (CSI), asocierea BALD-CSI sau dublarea dozei CSI (7).

Studiile privind morbiditatea şi mortalitatea prin astm bronşic la bolnavi aflați fie sub CSI, fie sub BALD, au evidențiat un risc mai mare la cei tratați cu BALD. Efectele adverse ale BALD sunt comune cu cele ale BAŞD. Metaanaliza (2008) a 110 raportări cuprinzând un total de 60.954 subiecți, a evidențiat că decesele, numărul spitalizărilor şi a intubațiilor a fost semnificativ mai mare la bolnavi cu monoterapie cronică BALD comparativ cu cei care primeau CSI. În urma acestui studiu FDA (2011) a recomandat excluderea BALD din tratamentul asociat BALD-CSI, atunci când astmul devine controlat (8).

Scanned with OKEN Scanner

Agravările înregistrate după renunțarea la BALD și rezultatele benefice obținute prin tratamentul combinat CSI-BALD au consolidat recomandarea tratamentului combinat în treptele superioare de severitate ale astmului bronșic, la adulți și copii (9). Combinațiile introduse într-un singur inhaler pot asigura protecția față de exacerbări, ameliorează inflamația și întârzie declinul funcției pulmonare. Cele mai experimentate sunt combinațiile formoterol cu budesonid sau cu beclometazonă.

Agenți anticolinergici

Receptorii muscarinici (componentă principală a reglării colinergice), cinci subtipuri, sunt prezenți în structuri pulmonare, ganglioni și fibre nervoase, fibra musculară netedă, celule epiteliale ciliate, glande mucoase și celule inflamatorii (mastocite, macrofage, eozinofile, neutrofile). Receptorii muscarinici sunt efectori ai bronhoconstricției iatrogene provocată de activarea lor prin metacolină sau episodică (spontană) sub efectul a variați stimuli, condiție denumită hiperreactivitate bronșică (trăsătură de bază a astmului bronșic) (10).

Agenții anticolinergici competiționează cu acetilcolina inhibând receptorii muscarinici; bronhodilatația este urmarea scăderii nivelului guanosinmo-nofosfatului ciclic (GMPc) intracelular, în consecință scăderea tonusului colinergic bronhoconstrictor.

Primul agent anticolinergic descoperit, atropina, chiar și în administrări topice în căile respiratorii, se absoarbe și produce importante efecte adverse (scăderea clearance-ului muco-ciliar, retenție urinară, creșterea presiunii intraoculare.

Aminele quaternare, *ipratropium bromid și tiotropium bromid*, inhalate, au o absorbție sistemică redusă, nu străbat bariera hemato-encefalică, și, în mod obișnuit nu au efecte adverse sistemice; principalul efect este cel bronhodilatator.

În astmul bronșic a fost utilizat mai ales *ipratropium bromid* administrat singur sau în combinație cu BASD, în exacerbări moderat/ severe. Administrat în combinație potențează efectul BASD ameliorând funcția pulmonară și reducând frecvența spitalizărilor atât la adulți cât și la copii. La copii cu astm bronșic s-a dobândit o experiență mai mare cu ipratropium bromid ca monoterapie sau în combinație cu BASD.

Tiotropium bromid are afinitate și selectivitate pentru receptori de 6-20 ori mai mare decât ipratropium, are efecte diferențiate pe receptorii muscarinici și timpul de înjumătățire este semnificativ mai lung (35 ore) față de ipratropium (0,3 ore). Sharma A. și colab. 2018 efectuând o metaanaliză care a cuprins 6000 copii cu astm bronșic, a evidențiat tolerabilitate și efecte benefice ale tiotropium inhalat (delivrat via Respimat) în astmul bronșic

Scanned with OKEN Scanner

începând cu vârsta de 6 ani, după expuneri asemănătoare cu cele din loturi de vârstă 12-17 ani şi adulţi (11).

Ipratropium bromid administrat nazal ca monoterapie sau asociat cu cortizon nu afectează funcţiile nazale fiziologice (mirosul, frecvenţa bătăilor ciliare, clearance-ul muco-ciliar). Acţionează asupra receptorilor muscarinici M_1 şi M_3 care reglează secreţia de glicoproteine. Efectele adverse (epistaxis, uscăciunea mucoasei nazale) sunt rare.

Teofilina

Este o xantină cu acţiuni complexe care la nivel celular se finalizează prin relaxarea muşchiului neted, reducerea participării unor celule la procesul inflamator alergic, stimularea centrilor respiratori, creşterea contractilităţii diafragmului, creşterea eliberării de cortizon şi adrenalină din glandele suprarenale. La nivel clinic beneficiul constă în ameliorarea funcţiei pulmonare prin reducerea bronhoconstricţiei, a astmului bronşic nocturn şi restaurarea sensibilităţii la cortizon.

Acţiuni ale teofilinei la nivel molecular

Inhibiţia neselectivă a fosfodiesterazelor (PDE), familie de 11 izoenzime cu activitate fosfodiesterazică, reglatoare ale nivelelor intracelulare ale AMPc şi GMPc, codificate de gene distincte. Răspunsul la teofilină este individualizat, programat genetic (12).

In vitro, bronhodilataţia şi vasodilataţia prin inhibiţia fosfodiesterazei-3 s-a produs la o concentraţie a teofilinei mai mare decât cea necesară bronhodilataţiei in vivo.

În criza de astm bronşic, la o teofilinemie de 12 μg/ml, se obţine o ameliorare cu aproximativ 10% a FEV_1. Creşterea dozei de teofilină pentru o bronhodilataţie mai eficientă se însoţeşte de riscul atingerii nivelului toxic al teofilinemiei, mai ales la copii.

Inhibitorii selectivi ai PDE reprezintă o perspectivă terapeutică neînsoţită de riscurile tratamentului cu teofilină; roflumilast, inhibitor al PDE4, a fost aprobat în tratamentul astmului bronşic şi al bronhopneumo-patiei cronice obstructive la adult (13).

Antagonizarea receptorilor adenozinei A_1, A_{2B}, A_3 (prin mecanism parţial elucidat), atenuează oboseala muşchiului diafragm şi reduce elibe-rarea (stimulată de adenozină) mediatorilor mastocitari obţinându-se astfel bronhodilataţie prin mecanism indirect.

Inhibiţia fosfoinositid 3-kinaza, enzimă care aparţine unei familii de kinaze lipidice clasificate pe baza acţiunilor de activare a variaţi receptori (citokinici, hormoni de creştere etc.). Această enzimă declanşează o cascadă de evenimente intracelulare implicate în metabolismul, supravieţuirea, migrarea şi proliferarea celulei (caracteristică inflamaţiilor şi cancerului).

Scanned with OKEN Scanner

Teofilina inhibă activitatea enzimatică la o valoare mai mică decât concentraţia necesară bronhodilataţiei, beneficiul clinic constând în ameliorarea procesului inflamator.

Stimularea activităţii deacetilazelor histonelor (14), enzime care induc silenţiozitatea transcripţiei în genele unor mediatori pro-inflamatori; in vitro s-a obţinut supresia eliberării Il-8 în prezenţa unor concentraţii mici de dexametazonă. Rezultatele acestui experiment pot explica pierderea controlului astmului şi agravarea inflamaţiei când se exclude teofilina dintr-un tratament cronic combinat cu CSI. De asemenea se explică restaurarea sensibilităţii la CSI prin reintroducerea teofilinei. Datele actuale sugerează o reabilitare a activităţii histondeacetilazelor la o teofilinemie de până la 10 μg/ml.

Efectele supresive ale teofilinei asupra fazei tardive a răspunsului alergic au fost evidenţiate după tratament cronic de 4-6 săptămâni (teofilinemie zilnică de aproximativ 6 μg/ml), constând în (15):

- reducerea recrutării şi supresia activării eozinofilului în căile respiratorii
- reducerea migrării neutrofilelor în căile respiratorii (scăderea chemotaxiei) şi a activării lor reflectată de supresia generării de superoxid şi a eliberării leucotrienei B_4. Aceste efecte contribuie la ameliorarea agravărilor nocturne ale astmului bronşic.
- promovarea mecanismului de toleranţă pentru alergen prin creşterea populaţiei LT supresoare, creşterea producerii Il-10 în monocite, inhibiţia expresiei moleculelor de adeziune ale endoteliului vascular (reducerea migrării trans-endoteliale a celulelor T).
- ameliorarea mediului citokinic pro-inflamator prin reducerea eliberării de mediatori din mastocite, monocite (TNFα, Il-12), macrofage (TNFα).
- inhibiţia expresiei şi proliferării ARNm a colagenului (intervenţie benefică prin sabotarea remodelării căilor respiratorii în astmul bronşic şi bronhopneumopatia cronică obstructivă.

Tinkelman D.G. şi colab. (1993) (citaţi de 12) au sugerat că în astmul pediatric teofilina are efecte comparabile cu cele ale dozelor mici de corticosteroizi inhalaţi (CSI), fiind agreată şi pentru avantajul administrării orale şi costul redus (comparativ cu cel al altor medicamente anti-astmatice).

Riscurile importante reprezentate de „fereastra terapeutică îngustă" care impune monitorizarea teofilinemiei pe tot parcursul tratamentului şi interferenţa cu alte medicamente metabolizate hepatic au diminuat utilizarea terapeutică a teofilinei.

În prezent este poziţionată ca tratament (intravenos) în crizele severe/ status astmaticus, mai ales în caz de eşec al măsurilor terapeutice iniţiale

Scanned with OKEN Scanner

recomandate de ghiduri. În cazul lipsei sau pierderii controlului în astmul bronşic persistent, asocierea teofilinei aduce un beneficiu comparabil cu dublarea dozei CSI, chiar şi la valori mici ale teofilinemiei.

Antihistaminice

Histamina este o amină cu greutate moleculară mică, 2-(4-imidazole)-etilenamină, sintetizată prin decarboxilarea L-histidinei în numeroase celule (mastocite, bazofile, limfocite T şi B, celule parietale din mucoasa gastrică, neuroni din SNC). Denumirea de histamină i-a fost acordată în 1927 după izolarea din mai multe organe (histos în limba greacă înseamnă țesut) (16).

Reglarea formării histaminei este dependentă de gena histidindecarboxilazei situată la om pe cromozomul 15 a cărei expresie este controlată de variați factori de transcripție specifici liniei celulare.

Mastocitele şi bazofilele sunt sursa majoră de histamină, sintetizată şi stocată în granule în asociere cu proteoglicani şi condroitin-4 sulfat. Anumite tipuri de celule (exemplu celule dendritice, limfocite T) nu stochează histamină dar au o activitate promptă şi puternică a L-histidin decarboxilazei, stimulată in vivo de lipopolizaharidul bacterian, diverse infecții, inflamații şi reacția de rejet a grefei. Metabolizarea histaminei este efectuată de histamin N-metiltransferază (97%) şi diaminoxidază.

Efectele pluricelulare ale histaminei sunt mediate de patru tipuri de receptori (H_1, H_2, H_3 şi H_4), molecule heptahelicoidale transmembranare cu un segment de proteine G extracelular. Semnalul preluat este transmis unui sistem de mesageri secunzi intracelulari. În absența activării prin agonişti există un echilibru (o balanță) între componenta activă şi cea inactivă a receptorului; se asociază şi o activitate spontană.

Histamina, ca agonist al receptorilor, se combină preferențial cu forma lor inactivă stabilizându-i, înclinând balanța către forma activă.

Un antihistaminic se combină şi stabilizează receptorul în forma inactivă (pentru care are afinitate) blocând releul de semnale intracelulare, având ca rezultat inhibiția transcripției nucleare mediată de NF-kB. Acest proces de inhibiție competitivă înclină balanța către componenta lipsită de răspuns la histamină. Antihistaminicul acționează deci ca agonist invers (17)(3)(18).

Receptorii H_1 (H_1) aparțin familiei de proteine G membranare stimulatoare ale fosfolipazei C şi a altor semnale adiționale care activează mobilizarea calciului intracelular. Este codat de un singur exon localizat pe brațul scurt al cromozomului 3p 25b şi conține 487 aminoacizi (19). Sunt exprimați de neuronii sistemului nervos central, celule musculare netede (vase, căi respiratorii, tract gastrointestinal), structurile cardio-vasculare, neutrofile,

Scanned with OKEN Scanner

eozinofile, monocite, macrofage, celule dendritice, limfocite T şi B, celule endoteliale, celule epiteliale, hepatocite, condrocite.

H_1 este activat şi implicat patogenetic în rinita alergică, conjunctivita alergică, urticarie, dermatita atopică, astm bronşic, anafilaxie şi boli non-alergice, inclusiv ale sistemului nervos central. H_1 mediază cele mai multe efecte ale histaminei în inflamația alergică: durere, prurit, vasodilatație, creşterea permeabilității vasculare, contracția muşchiului neted, producerea de mucus, stimularea terminațiilor nervoase şi a reflexelor sistemului nervos parasimpatic (la om 45% sunt homologi cu receptorul muscarinic) (1).

Experimental a fost demonstrat efectul neurologic şi imunologic ale anomaliilor genice ale H_1: scăderea memoriei, a funcției de învățare, locomoția, nocicepția, comportament agresiv, scăderea răspunsului limfo-citelor T şi B (19).

Receptorii H_2 (H_2) codați pe cromozomul 5 aparțin familiei G_s stimulatoare ale adenilciclazei (cu mici diferențe de la un țesut la altul); este format din 359 aminoacizi.

Sunt distribuiți pe celule parietale gastrice, neuronii sistemului nervos central, celule musculare netede (vase, căi respiratorii, tract gastrointestinal), structurile cardio-vasculare, neutrofile, eozinofile, monocite, macrofage, celule dendritice, limfocite T şi B, celule endoteliale, celule epiteliale.

H_2 activați inhibă o varietate de funcții ale sistemului imun: supresează eliberarea histaminei din bazofile şi eozinofile, proliferarea LT, inhibă sinteza de anticorpi şi de citokine (efecte care au fost evidențiate pe receptori limfocitari) (20). Receptorii H_2 supresează puternic activarea FcεRI şi eliberarea mediatorilor din bazofile în primele 6 ore ale inițierii ITS pentru veninul de insecte (21). H_2 mediază efectele supresive ale histaminei eliberată de Lactobacillus rhamnosus şi scade secreția de Il-2, Il-4, Il-5, Il-12, TNFα în plăcile Peyer (22).

Receptorii H_3 (H_3) codați pe cromozomul 20 aparțin familiei $G_{i/o}$ inhibitoare a adenilciclazei (scade AMPc). Sunt distribuiți în sistemul nervos central şi periferic, în plămâni, cord şi vase, pe monocite, eozinofile, celule endoteliale. Au rol în controlul sintezei şi al eliberării histaminei. În stare de activare, reduc prin feed-back negativ activitatea histaminergică centrală. H_3, bine reprezentați în sistemul nervos central şi periferic sunt situați presinaptic pe neuroni histaminergici sau non-histaminergici având rol pivot în neurotransmisie; reglează nivelele norepinefrinei, acetilcolinei, serotoninei şi dopaminei. Unii receptori H_3 au efect supresiv asupra secreției de chemokine a limfocitelor T.

Receptorii H_4 (H_4) codați pe cromozomul 18q11.2 aparțin familiei $G_{i/o}$ inhibitoare a adenilciclazei. Este exprimat de neutrofile, eozinofile, monocite,

Scanned with OKEN Scanner

celule dendritice, celule Langerhans, limfocite T, bazofile, mastocite, fibroblaste, celule ale măduvei hematogene, celule endocrine, sistem nervos central.

H_4 recunoaşte majoritatea agoniştilor şi antagoniştilor receptorilor H_3 datorită asemănărilor structurale şi funcționale. Funcția biologică a H_4 este mai puțin descifrată, rezultatele experimentale sugerând implicațiile patogenetice în boli autoimune, alergii şi răspunsuri nociceptive.

Antihistaminicele H_3 şi H_4 pot fi recomandate în tratamentul unor boli alergice (rinită alergică, dermatită atopică şi astm).

Antihistaminicele H_1 (AH_1) previn acțiunile histaminei dar nu induc reversibilitatea lor; se explică astfel eficacitatea administrării dozelor zilnice corecte în funcție de metabolizarea lor pentru a asigura saturația în țesuturi la nivelul receptorilor histaminei.

Clasificarea chimică şi funcțională a AH_1 (adaptat după 16)

• Alkilamine

- prima generație: bromfeniramin, clorfeniramin, dexclorfeniramin, dimetidin, feniramin, tripolidin
- a doua generație: acrivastin

• Piperazine

- prima generație: buclizin, ciclizin, hidroxizin, meclizin, oxatomid
- a doua generație: cetirizin, levocitirizin

• Piperidine

- prima generație: azatidin, ciproheptadin, difenilpiralin, ketotifen
- a doua generație: astemizol, bepotastin, bilastin, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, rupatadina, terfenadina, alcaftadina

• Etanolamine

- prima generație: carbinoxamin, clemastin, dimenhidrinat, difenhidramina, doxilamin, feniltoloxamin
- a doua generație nu există

• Etilendiamine

- prima generație: antazolin, pirilamin, tripelennamin
- a doua generație nu există

• Fenotiazine

- prima generație: metdilazin, prometazin
- a doua generație nu există

• Doxepin - prima generație (AH_1, AH_2 şi antidepresiv triciclic)

- a doua generație: azelastina, emedastina, epinastina, olopatadina

Metaboliții AH_1 din generația a doua au fost considerați ca a treia generație.

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai utilizate AH_1 în tratamentul alergiilor: difenilhidramina, hidroxizin, cetirizina, levocetiridina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, bilastina, rupatadina.

Prima generație de antihistaminice (a anilor 1940-1950) având aceeaşi origine chimică cu antagoniştii receptorilor muscarinici, colinergici, cu tranchilizante, antipsihotice şi antihipertensive, au selectivitate redusă față de H_1 inducând concomitent efecte antimuscarinice, anti α-adrenergice, antiserotoninergice. Datorită lipofiliei traversează uşor bariera hemato-encefalică legându-se la receptori H_1 ai neuronilor histaminergici. Clorfeniramin, difenhidramina, hidroxizin şi prometazina ocupă 50-90% din receptorii H_1 ai sistemului nervos central (3).

La copii absorbția intestinală a antihistaminicelor este similară cu cea a adulților dar maturitatea enzimelor hepatice se dobândeşte lent între 6 luni şi 10 ani. Funcția renală este matură precoce (la vârsta de sugar) dar excreția medicamentelor este mai rapidă decât la adult deoarece volumul fluidelor extracelulare este mai mare (descreşte cu vârsta). Aceste particularități fiziologice la vârstă mică se însoțesc de riscuri pentru toxicitate, acumulări ale medicamentelor sau pentru interacțiuni între medicamente.

Consumul necontrolat de AH_1 (prima generație) se poate însoți de simptomatologie clinică neurologică severă: perturbarea somnului nocturn, somnolență şi oboseală ziua, scăderea atenției, concentrării, memoriei, dificultăți de învățare, scăderea performanțelor şcolare. La adolescenți şi adulți s-au raportat decese prin accidente de circulație. Supradozările pot fi accidentale la vârste mici sau ca tentativă de suicid la adolescenți.

Alte efecte adverse ale AH_1 din prima generație: uscăciunea gurii, retenție urinară, stimularea apetitului şi efecte cardio-vasculare; astemizol şi tefernadina prelungesc intervalul QT şi provoacă torsada vârfurilor (au fost excluse din uz) (24).

La gravide şi în lactație AH_1 din prima generație sunt contraindicate deoarece au consecințe importante asupra nou-născutului şi sugarului: iritabilitate, convulsii, tremurături, depresie respiratorie. În pofida riscurilor menționate la sugar şi copilul mic în unele țări a continuat administrarea unor AH_1 din prima generație în mixturi cu alte medicamente pentru tratament în alergii, viroze, tuse prelungită/cronică. Au fost raportate efecte adverse şi chiar decese (sindrom al morții subite la sugar), provocat de fenotiazine. A fost interzisă, în multe țări, administrarea acestor mixturi sau monoterapie cu AH_1 sub vârsta de 6 ani (25).

A doua generație de AH_1 derivă din prima generație. Unii metaboliți ai celei de a doua generații sunt considerați generația a treia. Exemplificări: acrivastina derivă din tripolidină, cetirizina este un metabolit al hidroxizin,

Scanned with OKEN Scanner

desloratadina este un metabolit al loratadinei, levocetirizina este un enantiomer al cetirizinei.

Datorită lipofiliei reduse sau absente AH_1 din generația a doua nu traversează bariera hemato-encefalică sau sunt eliminate activ de o pompă glicoproteică exprimată pe fața luminală a celulelor endoteliale vasculare la nivel cerebral. Efectul anticolinergic şi sedativ este redus (cetirizina ocupă 20-30% din receptorii H_1 cerebrali) sau absent (fexofenadina).

Efectele adverse sunt uşoare şi cu frecvență redusă. Pot apare efecte adverse anticolinergice care constau în uscăciunea gurii şi a ochilor, retenție urinară, constipație, agitație, nervozitate, palpitații şi tahicardie. Nu s-au raportat efecte severe cardio-vasculare.

Supradozările cetirizinei, fexofenadinei şi loratadinei nu au produs efecte secundare severe sau mortalitate. Sunt bine tolerate în tratamentul gravidei şi al mamei care alăptează.

Elemente de farmacocinetică

După administrarea orală à jeune, AH_1 se absorb atingând maximum de concentrație plasmatică în 0,7-2,6 ore, reducând simptomatologia alergică în 1-3 ore. Durata acțiunii se înscrie de la câteva ore până la 24 ore (pentru AH_1 din noua generație). Provoacă supresie reziduală a reactivității cutanate la alergeni până la 7 zile după întreruperea tratamentului. Ritmul diferit al farmacocineticii AH_1 generația a doua impune administrarea orală la 24 de ore şi cea topică (nazală, oftalmică) de două ori pe zi.

AH_1 din prima generație şi toate AH_1 din a doua generație cu excepția cetirizinei, levocetirizinei şi fexofenadinei sunt metabolizate hepatic în sistemul citocrom P450. Hidroxizin şi loratadina sunt convertite în metaboliți activi, respectiv cetirizina şi desloratadina.

Peste 50% din concentrația plasmatică a cetirizinei şi peste 85% din cea a levocetirizinei sunt eliminate urinar nemodificate. Fexofenadina este excretată biliar şi se elimină în fecale (peste 80%).

Loratadina, desloratadina şi rupatadina sunt metabolizate eficient pe calea alternativă a CYP2D6, sistem care reduce riscul concentrațiilor toxice (26).

Concentrațiile medicamentelor AH_1 care se metabolizează în ficat ating nivele toxice în disfuncții hepatice, în asocierile terapeutice cu inhibitori ai citocromului P450 (ketoconazol, itraconazol, eritromicină, azitromicină şi alte macrolide, ciprofloxacina, antidepresivele nefazodon şi fluvoxamină) şi la bătrâni (27).

La copilul mic sunt recomandate AH_1 din generația a doua: cetirizina, desloratadina, levocetirizina, loratadina, bilastina şi rupatadina, care s-au dovedit bine tolerate şi în administrările pe termen lung. Simons F.E. şi

Scanned with OKEN Scanner

colab. (2003) au raportat tolerabilitatea cetirizinei la sugari de 6-11 luni (tratament pe termen scurt) (28). La copii 1-3 ani tratamentul cu cetirizină şi levocetirizină timp de 18 luni nu a avut efecte secundare nedorite privind comportamentul, statusul psihomotor şi cognitiv (29).

AH1, generaţia a doua (în dozele uzuale pe vârstă) (30):

Cetirizina (tablete 5,10 mg; sirop 1 mg/ml)
- 6 luni-1 an 2,5 mg
- 1-2 ani 2,5 mg de 2 ori/zi
- 2-5 ani 2,5 mg de 2 ori/zi sau 5 mg doză unică
- 6-11 ani 5-10 mg/zi
- ≥ 12 ani 10 mg/zi

Levocetirizina (tablete 5 mg, sirop 0,5 mg/ml)

Loratadina (tablete 10 mg, sirop 1 mg/ml)
- 2-6 ani 5 mg/zi
- ≥ 6 ani 10 mg/zi

Desloratadina (tablete 5 mg, sirop 1 mg/ml)
- 6 luni-1 an 1 mg/zi
- 1-5 ani 1,25 mg/zi
- 6-12 ani 2,5 mg/zi
- ≥ 12 ani 5 mg/zi

Fexofenadina (tablete 30, 60, 180 mg, sirop 6 mg/ml)
- 6 luni-2 ani 15 mg/zi
- 2-11 ani 30 mg/zi
- ≥ 12 ani 60 mg de 2 ori pe zi sau 180 mg/zi

Azelastina (spray nazal 0,1%)
- 5-11 ani 1 puf/narină/zi
- ≥ 12 ani 2 puf/narină/zi

Rupatadina (tablete 10 mg)
- ≥ 12 ani 10 mg/zi

Atenţionări speciale pentru tratamentul cu AH la copii:

- AH din generaţia a doua nu au fost încă aprobate sub vârsta de 6 luni
- este descurajată recomandarea AH din prima generaţie.

Utilizarea clinică curentă a AH_1 generaţia a doua bazată pe evidenţe (trial-uri randomizate, controlate şi metaanalize privind eficacitatea şi tolerabilitatea) este recomandată în funcţie de nivelul argumentelor acumulate:

- este argumentată puternic recomandarea în rinita alergică, conjunctivita alergică, urticarie

Scanned with OKEN Scanner

- mai puțin argumentată este recomandarea în dermatita atopică, astm bronşic, anafilaxie, infecții ale tractului respirator superior, otită medie, sinuzită, polipoză nazală, tuse nespecifică, prurit non-alergic, non-specific.

Antihistaminice topice nazale/oftalmice:

- oftalmice: bepostatina, emedastina, epinastina, ketotifen, levocabastina

- oftalmice şi nazale: azelastina, olopatadina.

Glucocorticoizii

Corticosteroizii, hormoni secretați de cortexul glandei suprarenale, sunt modulatori ai funcției numeroaselor celule şi țesuturi. Secretați sub control combinat (central şi periferic) se înscriu, în condiții fiziologice, într-un bioritm cu valori maxime dimineața (în jurul orei 8) şi minime la miezul nopții. Secreția creşte ca răspuns la stres provocat de: boli, expuneri la temperaturi extreme, traumatisme, agresiuni psihice.

Analogii de sinteză, glucocorticosteroizi (GCS) sunt medicamente cu acțiune supresivă puternică pe releele patogenetice ale inflamației acute şi cronice şi pe răspunsuri imune (înnăscute şi adaptative) autoagresive sau alergice.

GCS transportați rapid de transcortină sau albumină sunt eliberați şi pătrund în celule atât prin interacțiune directă cu membrana celulară cât şi prin transfer efectuat de un receptor membranar. În celulă GCS sunt preluați de un receptor citoplasmatic specific (prezent în toate celulele inflamatorii) care se activează prin disociere de proteinele şocului (HPS 90 şi HPS 51) care îl mențin inactiv. Complexul format translocat către nucleu se leagă la o secvență specială a ADN ca homodiner, având *efect genomic direct* (modulând transcripția), *efect genomic indirect* (blocarea factorului NF-kB) şi *efecte independente (non-genomice)* (31,32).

Efecte genomice:

• Complexul glucocorticosteroid-receptor activat legat ca *homodimer* la un element ADN responsiv la cortizon acționează prin:

- transactivare, care constă în transcripția genelor anti-inflamatorii: inhibitorul 1 kBα al factorului nuclear kB (NF-kB), MKP-1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase), genele Il-10 şi ale unui subset distinct de ARN non-codant

- suprapunere pe sit-ul de transcripție a factorilor pro-inflamatori sau prevenirea formării unui complex transcripțional (previne expresia genelor inflamatorii)

• Legarea receptorului GCS la ADN, ca *monomer*, interacționează direct sau indirect cu transcripția NF-kB, sabotându-i funcția de amplificator a genelor inflamatorii. Inhibiția NF-kB este o componentă importantă

Scanned with OKEN Scanner

în acțiunea anti-inflamatorie a corticosteroizilor deoarece acest factor stimulează cele mai multe gene ale mediatorilor pro-inflamatori, gene ale sistemului imun înnăscut şi adaptativ, ale ciclurilor celulare/proliferării şi ale proceselor reparatorii; în condiții normale activitatea sa este ținută sub control de proteine nucleare inhibitorii. GCS reabilitează proteinele inhibitorii ale NF-kB.

• Legarea ca monomer la sit-ul kB al ADN (în absența legării la elementele ADN responsive la cortizon) reglează statusul acetilării histonelor, inhibitor al transcripției genelor pro-inflamatorii.

• GCS cresc nivelele ribonucleazelor celulare şi destabilizează proteinele reglatoare ale ARNm, rezultând scăderea nivelelor acestuia.

Mecanismele genomice se desfăşoară lent, cu răspuns clinic după săptămâni, luni, ani de corticoterapie. GCS, recomandați în administrare cronică reduc inflamația (induc remisiuni clinice), controlează progresia bolii influențând participarea celulelor imune şi a celor structurale, întârzie remodelările tisulare, dar nu vindecă.

Mecanismele non-genomice activează relee cu efect supresiv imediat (minute, ore) față de unii mesageri secunzi: inhibă fosfolipaza $A_2\alpha$ (scade eliberarea acidului arahidonic din membrane fosfolipidice), provoacă represia COX-2 (scade producția de prostaglandine), inhibă formarea moleculelor efectoare ale vasodilatației şi activează formarea neuro-transmițătorilor noradrenergici.

GCS administrați pe cale sistemică în tratamentul exacerbărilor reduc congestia vasculară, edemul, producerea locală de eicosanoizi, influxul de celule inflamatorii şi activează receptorii β-adrenergici (reduce tahifilaxia), producerea peptidelor antimicrobiene ca şi restaurări ale funcției barierelor epiteliale.

Efecte supresive ale GCS asupra celulelor structurale şi imune

Glucocorticoizii au efecte anti-inflamatoare complexe (1,3,31,33).

• Reduc participarea epiteliilor la procese inflamatorii (epiteliul respirator, digestiv şi keratinocitele) prin: scăderea secreției de mediatori, remodelarea joncțiunilor intercelulare, scăderea secreției de mucus.

• Reduc producerea de molecule de adeziune implicate în formarea infiltratului inflamator, produse de celulele endoteliale, reduc permeabilitatea vasculară şi angiogeneza.

• Cresc expresia receptorilor β_2, activează cuplarea β-adreno-receptorilor din muşchiul neted cu agoniştii lor. Astfel, reduc riscul bronhoconstricției şi asigură reversibilitatea tahifilaxiei, protejând astfel efectul bronhodilatatoarelor. De asemenea GCS reduc producerea de mediatori în fibra musculară netedă.

Scanned with OKEN Scanner

• Intervin în faza tardivă a răspunsului alergic prin reducerea comutării LTh0 în LTh2, a proliferarării limfocitelor, a secreției de citokine Th2, scăderea producerii eicosanoidelor şi a eliberării de enzime din macrofage concomitent cu activarea apoptozei mastocitelor şi macrofagelor.

• Supresează traficul şi funcția celulelor inflamatorii reducând astfel influxul, proliferarea şi maturarea mastocitelor, eozinofilelor (scad chemotaxia, adezivitatea şi activarea) şi a celulelor dendritice în focarul de inflamație activându-le apoptoza.

• Scade depozitarea sub-epitelială de colagen şi îngroşarea membranei bazale întârziind apariția şi/sau agravarea procesului de remodelare bronşică.

• În afara efectelor intracelulare GCS inhibă direct legarea mediatorilor la receptorii specifici celulari.

Efectele celulare imediate ale GCS se reflectă clinic după o latență de câteva ore, specific fiecărui mecanism supresat sau activat, dependent de tipul produsului, doza şi calea de administrare. De exemplu administrarea sistemică a GCS sporeşte densitatea receptorului β_2-adrenergic în 4 ore dar corecția FEV_1 apare după 12 ore. Spre deosebire, răspunsul vasoconstrictor ameliorează în timp scurt tabloul clinic prin reducerea congestiei.

Limitele corticoterapiei (31,34)

• Nu influențează migrarea şi activarea neutrofilelor în focarul de inflamație alergică suprainfectată, neajuns reflectat prin corticorezistență.

• Nu influențează degranularea mastocitară, ceea ce explică apariția exacerbări ale alergiei la bolnavi aflați sub tratament cronic cortizonic.

• GCS nu influențează producerea leucotrienelor şi nu interferă cu legarea lor la receptori; în unele fenotipuri ale alergiei controlul se obține prin asocierea GCS-antagonişti ai leucotrienelor.

• Nu previn eliberarea celulelor stem CD34+ medulare, stimulată de mediatori din epiteliul lezat (TSLP, Il-25, Il-33), în exacerbările alergice. Aceste celule se mobilizează şi migrează în focarul de inflamație unde se diferențiază local în mastocite, eozinofile, bazofile sub influența Il-3, Il-5, GM-CSF şi TNFα. Recrutarea şi activarea concomitentă a neutrofilelor reduce răspunsul la corticoterapie.

• Insensibilitatea la cortizon poate fi indusă de infecții, stres oxidativ (expunere la poluanți, fumat), expunere cronică la alergeni, complicarea inflamației prin activarea LTh17 şi a neutrofilelor, carența vitaminei D.

• Recăderile inflamației alergice după întreruperea corticoterapiei cronice sunt datorate persistenței în stare activă a unor relee patogenetice ale inflamației, la nivel subclinic. Riscul recăderilor se reduce prin scădere treptată a dozei (sub control clinico-biologic), reglementată de ghidurile terapeutice internaționale, specifice fiecărei boli alergice.

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţiile corticoterapiei

Apariţia şi magnitudinea complicaţiilor sunt dependente de calea de administrare, modalitatea administrării GCS topici, administrări concomitente (topice şi sistemice sau topice asociate, cutanat şi inhalator), potenţa medicamentului, profilul farmacocinetic, doze mari zilnice şi durata tratamentului.

Sunt cunoscute clasic consecinţele metabolice ale corticoterapiei excesive (3):

- redistribuirea grăsimilor (faţă şi spate), lipoliză
- catabolism proteic, cauză de slăbiciune musculară, subţierea tegumentului
- osteopenie/osteoporoză, întârzierea creşterii taliei
- perturbarea metabolismului glucidic prin activarea neoglucogenezei, rezistenţă la insulină, creşterea depozitelor de glicogen (diabet cortizonic)
- inhibiţia axei corticosuprarenală însoţită de handicapul reactivităţii post-agresive favorizând mortalitatea în stări patologice acute, grave
- imunosupresie însoţită de risc crescut pentru infecţii severe.

Covar R.A. şi colab. (2000) au raportat frecvenţa efectelor adverse pe un lot de 163 copii cu astm bronşic sever, trataţi cronic cu CSI şi oral (la nevoie) în doze medii/mari: hipertensiune arterială 88%, trăsături cushingoide 66%, supresia axei hipofizo-corticosuprarenale 56%, miopatie 50%, osteopenie 46%, supresia creşterii 39%, obezitate 30%, hipercolesterolemie 30%, cataractă subcapsulară posterioară 14% (35).

Meta-analiza a 23 studii privind impactul CSI asupra vitezei de creştere anuală la copii a evidenţiat o reducere uşoară, de aproximativ 1 cm la înălţimea finală la vârsta de adult, reprezentând o reducere de 0,7% faţă de înălţimea medie dobândită în condiţii normale. Dozele mici de CSI s-au dovedit mai puţin dăunătoare decât dozele mari iar reducerea creşterii a fost mai evidentă numai în primul an de tratament.

Analiza diferenţelor privind efectul diferitelor formule de CSI nu a dus la concluzii ferme dar beclometazona pare a fi mai agresivă (36).

Griffith A. (2004) (citat de 31) aplicând examinare DEXA la nivelul coloanei vertebrale a evidenţiat că numai dozele mari CSI după aproximativ 6 luni de tratament au provocat osteopenie la un număr semnificativ de bolnavi (35% din lot faţă de 16% din lotul martor tratat cu doze medii CSI).

Un studiu prospectiv pe un interval de 4 ani a 59 bolnavi cu AB moderat/sever tratat cu doze medii şi mari de CSI a depistat apariţia osteopeniei cu o frecvenţă de 58,2% sub doze medii şi 64% sub doze mari. La aceste valori mari se cumulează efectul curelor de corticosteroizi administraţi sistemic în exacerbări. Pe de altă parte GM-CSF şi TNFα

Scanned with OKEN Scanner

(mediatori pro-inflamatori) au efect de activare a osteoclastogenezei şi a secreției de RANKL, ceea ce poate explica prezența osteopeniei semnalată şi la bolnavii tratați cu doze mai mici CSI (37).

Supresia axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană este o complicație a tratamentului îndelungat cu doze mari CSI sau cu doze mici de CSI cu potență ridicată. Este importantă şi contribuția dispozitivului de administrare a medicamentului; utilizarea inhalerului cu pulbere uscată de budesonid afectează mai puțin cortizolemia serică nocturnă în comparație cu valorile constatate după administrarea de doză presurizată măsurată inhalată ataşată la spacer (38).

Supresia ocultă (fără modificarea cortizolemiei) poate deveni manifestă prin răspuns insuficient la o situație în care homeostazia organismului este grav perturbată (infecție severă, şoc traumatic).

În corticoterapia topică pe cale inhalatorie (CSI) concentrația cortizonului în circulația sistemică reprezintă suma cantității înghițite din depozitarea orală (transferată via intestin) şi a celei absorbite din plămâni, raportate la nivelul inactivării în ficat. Respectarea metodelor de administrare a CSI adaptate diverselor vârste ale copilului, respectarea dozelor şi alegerea medicamentului potrivit, reduc riscul creşterii cortizolemiei mult peste nivelul fiziologic.

Formele de prezentare a GCS în funcție de calea de administrare sunt:

- sistemică pe cale orală (tablete, soluții), injectabilă
- topică: preparate topice oftalmice, spray nazal, creme şi unguente cutanate, inhalere cu doză măsurată, soluții pentru nebulizare.

Agenți modificatori de leucotriene

Leucotrienele sunt mediatori lipidici derivați din fosfolipide membranare care, într-o primă etapă, sunt metabolizate de fosfolipaza A_2 şi transformate în acid arahidonic (Fig.1).

Fosfolopaza A_2 activată în traumatisme, infecții, inflamații, dislocă din fosfolipidele membranare acidul arahidonic care va fi catabolizat sub efectul:

- cicooxigenazei, rezultând tromboxani cu efect chemotactic şi prostaglandine ($F_{2\alpha}$, E_2 şi D_2) proinflamatoare.
- 5'lipooxigenazei, rezultând cisteinilleucotriena A_4 ($cisLTA_4$).

Din $cisLTA_4$ prin intervenția unei hidrolaze rezultă $cisLTB_4$, cu efect chemotactic, şi $cisLTC_4$ prin intervenția unei sintetaze. Urmează o reacție în lanț pornind de la $cisLTC_4$ şi rezultând $cisLTD_4$, $cisLTE_4$, $cisLTF_4$, participante în procesul inflamator.

Scanned with OKEN Scanner

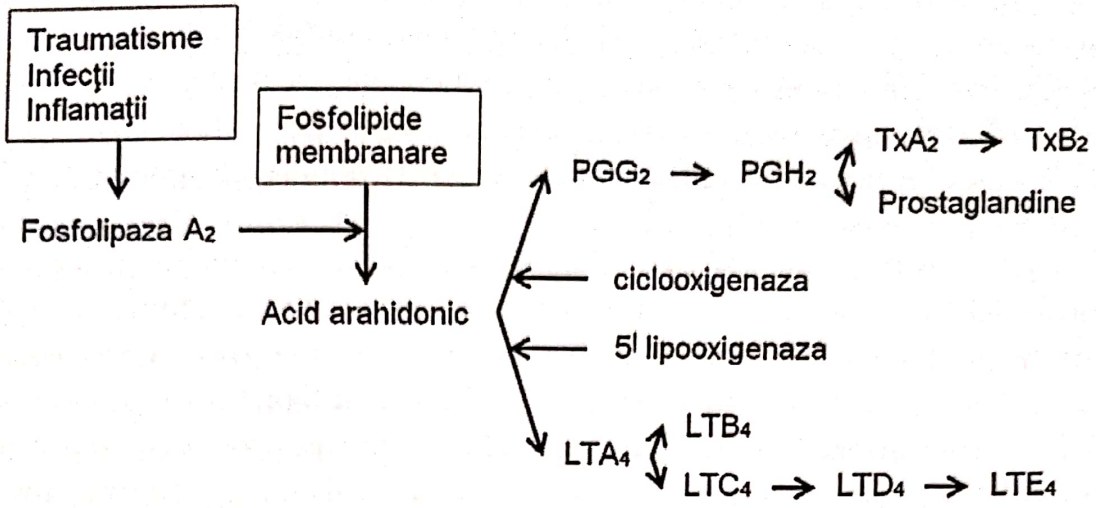


Fig. 1. Producerea prostaglandinelor (PG) şi a cisteinilleucotrienelor (cisLT) (adaptat după 39)

Legarea leucotrienelor la receptori specifici este urmată de:

- efect constrictor şi proliferativ asupra muşchiului neted bronşic (agravând hpierreactivitatea bronşică); cisLTC$_4$ şi cisLTD$_4$ sunt bronhoconstrictoare de 100 de ori mai puternice decât histamina.
- permeabilizarea vaselor favorizând edemul
- atragerea şi activarea celulelor inflamatorii (mastocite, eozinofile) în focarul de inflamaţie
- activarea secreţiei de mucus
- stimularea terminaţiilor nervoase şi creşterea eliberării de tahikinine.

Leucotrienele au rol patogenetic important în modificările inflamatorii şi funcţionale ale căilor respiratorii, creşterile concentraţiei tisulare fiind declanşate pe căi specifice procesului patologic (40):

- în astmul bronşic alergic sunt descărcate din mastocite şi eozinofile în cadrul răspunsului de tip LTh2
- în astmul indus viral prin activarea şi descărcarea mediatorilor celulari eliberaţi din epiteliul lezat pe fondul predispoziţiei atopice
- în astmul indus de efort descărcarea mastocitelor şi eozinofilelor este declanşată de mediatorii din celulele epiteliale sub efectul stresului osmotic, termic şi mecanic, cu participarea şi a neurokininelor eliberate de terminaţiile nervoase activate
- în astmul indus de aspirină patogenia este încă neelucidată dar a fost evidenţiată expresia crescută a sintetazei leucotrienei C$_4$ şi a receptorului T$_2$ al cisteinilleucotrienelor pe mastocite şi eozinofile; intervenţia leucotrienelor a fost dovedită de inhibiţia 100% a bronhospasmului sub tratament cu antileucotriene.

Scanned with OKEN Scanner

Mediatorii eliberați de celulele inflamatorii recrutate şi activate provoacă sau agravează leziuni epiteliale, cea mai agresivă fiind proteina cationică a eozinofilului, întreținând astfel producția de leucotriene (41).

Modificatorii de leucotriene acționează fie prin blocarea producerii (Zileuton), fie prin antagonizarea receptorilor cisteinilleucotrienelor (Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast).

Montelukast Na (MoNa), recomandat la copii, antagonizează receptorul cisLTC$_4$ reducând bronhoconstricția provocată de efort, aer rece şi aspirină (la bolnavii cu hipersensibilizare la anti-inflamatoare nonsteroidiene).

A fost sugerată şi intervenția în reducerea inflamației prin (42): inhibiția factorului nuclear de transcripție kB (supresia producerii de citokine pro-inflamatorii), supresia receptorului solubil al Il-2, scăderea nivelului TNFα, inhibiția proteazelor eozinofilului concomitentă cu scăderea infiltratului eozinofilic din căile respiratorii.

Tratamentul prelungit cu MoNa a fost recomandat în toate fenotipurile de astm bronşic fie ca monoterapie în formele uşoare (opțiune alternativă corticosteroizilor inhalați), fie ca tratament asociat corticoterapiei (preferat dublării dozei de cortizon). Contribuie la ameliorarea funcției pulmonare şi scăderea markerilor inflamației din căile aeriene. Experiențele acumulate au dovedit că asocierile corticosteroizi inhalați-MoNa au efect mai redus decât asocierea corticosteroizilor inhalați cu bronhodilatatoarele cu acțiune de lungă durată. MoNa este recomandat şi în tratamentul rinitei alergice, în asociere cu corticosteroizi inhalați, în fenotipurile greu responsive la tratamentul clasic.

Administrarea pe cale orală şi transportul antileucotrienelor pe cale sistemică favorizează efectul anti-inflamator în căile respiratorii mici, zonă greu accesibilă CSI. Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă a evidențiat acest efect prin reducerea zonelor „albe" cu aer reținut din cauza blocajului bronhiolar prin inflamație; această situație nu poate fi decelată prin spirometrie (FEV$_1$ poate fi normal) (43).

Studii clinice din decadele anterioare au apreciat MoNa ca fiind bine tolerat de majoritatea copiilor, începând cu vârsta de 6 luni (în doze adaptate vârstei), în administrări prelungite. Recent, studii retrospective au semnalat efecte secundare nedorite asupra sistemului nervos după administrările prelungite (44,45). FDA recomandă MoNa numai la cei care nu răspund la alte modalități de tratament cu obligația de a efectua evaluare psihiatrică înainte şi în timpul tratamentului (Buletin de farmacovigilență 2020,1:7-8.).

Ca şi pentru alte medicamente destinate tratamentului alergiilor, răspunsul la MoNa este heterogen, individualizat.

Scanned with OKEN Scanner

Cromonele

Cromolin sodium (Cromoglicat de sodiu) şi Nedocromil sunt recomandate în tratamentul alergiei respiratorii, conjuctivita alergică, keratoconjunctivita vernalis, dermatita atopică, alergia alimentară, mastocitoza sistemică (12). După administrarea topică absorbția sistemică este redusă sub 1%.

Cromonele inhibă degranularea mastocituui activat prin blocarea mecanismelor de creştere a calciului ionic citosolic şi modificarea scheletului proteic intracelular (46). Concomitent reduc activarea eozinofilelor, neutrofilelor, macrofagelor, celulelor epitaliale şi eliberarea de neuropeptide din fibrele senzoriale C ale sistemului nervos non-adrenergic, non-colinergic (implicate în provocarea tusei, wheezing-ului şi presiunii toracice).

Prin aceste efecte, administrate înaintea expunerilor (alergen, efort, aer rece, poluanți), cromonele pot profilactiza răspunsul alergic precoce şi tardiv şi bronhoconstricția. Prin supresia nervilor senzoriali cromonele participă la reducerea pruritului din bolile de piele alergice/non-alergice şi a pruritului din stadiul terminal al insuficienței renale (47).

În condiții experimentale ambele cromone au inhibat sinteza IgE prin supresia transcripției şi eliberării din limfocitele B izolate, în prezența alergenului specific.

Cromonele nu sunt medicamente de criză. Sunt recomandate ca tratament adjuvant al corticosteroizilor inhalați sau ca tratament alternativ în astmul bronşic persistent uşor (treapta de severitate II). În această poziție, la copiii sub vârsta de 5 ani cromoglicatul de sodiu competiționează cu MoNa, peste vârsta de 5 ani nedocromil sodiu competiționează cu MoNa sau teofilină. Sunt recomandate pentru tratament cronic şi/sau ca tratament preventiv al bronhoconstricției, înainte de expunerea la un exercițiu fizic viguros sau la un mediu bogat în alergeni necunoscuți.

Cromonele sunt disponibile ca: soluții pentru nebulizări (capsule pentru administrare spray/MDI), instilații locale (în rinita şi conjunctivita alergică), administrări orale în alergia alimentară, sau emulsii pentru administrare cutanată. Nu au fost încă aprobate de către FDA administrările topice cutanate şi digestive, dar s-au acumulat experiențe clinice. Administrarea orală ca prevenție cu 15-30 minute înainte de alimentație, reduce absorbția proteinelor nedigerate şi producerea de complexe imune cu igE şi IgG specifice alimentului alergizant.

Profilul de siguranță al cromonelor este bun şi incidența efectelor secundare este foarte redusă; pot fi recomandate gravidelor cu alergii.

Metabolizarea rapidă scade durata beneficiului clinic şi impune administrări zilnice frecvente, ceea ce creează dificultăți în desfăşurarea unui tratament cronic şi scade aderența bolnavilor la acest tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Omalizumab

Este un anticorp monoclonal recombinant umanizat format din 95% secvențe de origine umană (IgG1k) şi 5% secvențe din porțiunea Fab cu molecule de legare a alergenului/antigenului din anticorp murin anti IgE uman. Omalizumab se leagă la domeniul Fc al CH_3 prin care IgE liber se cuplează la receptorul FcεRI rezultând complexe imune solubile (se formează majoritar trimeri, 2 molecule omalizumab la una moleculă IgE al căror clearance este asigurat de sistemul reticuloendotelial). Blocarea componentei Fc (CH_3) a IgE liber prin includere în complexe imune, împiedică legarea acestei imunoglobuline la FcεRI şi în consecință scade răspunsul celular la prezența alergenului (48).

Scăderea concentrației IgE liber reduce densitatea receptorilor FcεRI şi interacțiunea acestor receptori cu CD21(coreceptor al LB), în consecință scadem producerea de IgE. Omalizumab, reducând densitatea situați pe suprafața celulelor dendritice, intervine în faza de sensibilizare a răspunsului alergic. Pe de altă parte omalizumab leagă şi anulează efectele receptorilor FcεRII (CD23).

S-au acumulat studii clinice şi in vitro a căror rezultate reflectă ritmul acțiunilor omalizumab (49,50,51); exemplificări:

- reducerea rapidă a nivelului seric al IgE liber, în 2 ore de la administrarea medicamentului
- reducerea activării bazofilelor în prezența alergenului cu 90% după 3 luni de tratament
- scăderea expresiei FcεRI pe mastocitele cutanate situate în aria testului intradermic cu alergen, după 70 zile de tratament. Omalizumab are un răspuns mai rapid şi mai profund asupra fazei tardive a răspunsului specific la nivel cutanat comparativ cu intervenția asupra fazei precoce.

Clearance-ul omalizumab şi al complexelor omalizumab-IgE este lent (mai activ pentru complexele imune), timpul de înjumătățire fiind de aproximativ 5 ore. Eliminarea are loc predominant urinar (50% din doza administrată în 96 ore); nu se produce depozitarea complexelor imune în rinichi (52).

Omalizumab este recomandat ca tratament asociat în boli alergice cu evoluție persistentă moderat/severă controlate parțial sau necontrolate prin tratament standard (53,54,55).

• În astmul bronşic persistent moderat/sever omalizumab reduce frecvența şi severitatea exacerbărilor (scade hiperreactivitatea bronşică) la bolnavii cu răspuns redus la cortizon, permite reducerea dozelor mari de cortizon, scade numărul zilelor de spitalizare, creşte calitatea vieții, amelio-

Scanned with OKEN Scanner

reazâ funcția pulmonară (efect redus). S-au înregistrat efecte benefice și în astmul bronșic non-alergic.

• Omalizumab reduce scorul simptomelor în rinita alergică sezonieră și perenă în corelație semnificativă cu scăderea nivelului IgE seric, scade TNFα și albuminele în lichidul de lavaj nazal. De asemenea reduce necesarul de antihistaminice și reduce răspunsul la testul de provocare nazală cu alergen; ameliorează, la unii bolnavi, tabloul clinic al co-morbidității rinită alergică-astm bronșic.

• Tratamentul cu omalizumab în urticaria cronică spontană reduce, printr-un mecanism parțial descifrat, erupția cutanată sau asocierea erupție-prurit. Este sugerată intervenția omalizumab prin blocarea legării autoanticorpilor de tip IgG anti-IgE la receptori IgE (subunitatea alfa a receptorilor FcεRI). Aceşti autoanticorpi sunt prezenți la 40-45% dintre bolnavii cu urticarie cronică spontană. În anul 2014 FDA a aprobat tratamentul cu omalizumab în urticaria cronică idiopatică cu simptome rezistente la AH_1, începând cu vârsta de 12 ani (56).

• Alte boli alergice la care a fost introdus tratament cu omalizumab: aspergiloza bronhopulmonară alergică, mastocitoza, polipoza/sinuzita, bolile gastrointestinale eozinofilice, alergia medicamentoasă, alergia la latex, anafilaxia idiopatică. Evaluarea rezultatelor este dificilă datorită numărului redus de raportări pentru fiecare din aceste boli.

Omalizumab asociat imunoterapiei specifice creşte toleranța pentru alergenul administrat, prin supresia răspunsului alergic (faza precoce și cea tardivă). Administrarea concomitentă în sezonul polenurilor de mesteacăn și ierburi, a redus semnificativ necesarul de medicamente și scorul simptomelor la copii cu alergie respiratorie. Rezultatele au fost evident mai bune decât cele obținute în loturile tratate numai cu omalizumab au numai cu ITS orală sublinguală (57.). În ITS prin metodă rapidă sau injectabilă pe cale subcutanată precedată și însoțită de omalizumab s-au înregistrat mai puține reacții sistemice.

Studiile privind asocierea omalizumab la desensibilizarea orală din alergia alimentară sunt mai reduse numeric și mai puțin convingătoare decât cele din alergia respiratorie. La bolnavi peste vârsta de 7 ani pre-tratamentul (4 luni) și asocierea continuă a omalizumab, a crescut eficacitatea desensibilizării orale în alergia la proteine din laptele de vacă. S-au obținut unele rezultate benefice, cu doze mari de omalizumab, privind cantitatea zilnică și durata toleranței pentru lapte (58).

Reacții adverse la omalizumab. O metaanaliză recentă (2017) a evidențiat profilul de siguranță și tolerabilitatea tratamentului cu anti-IgE. Reacțiile adverse sunt în general puține, mai frecvente fiind cele locale (45%

Scanned with OKEN Scanner

față de aproximativ 43% în loturile placebo): prurit, senzație de arsură, erupție papuloasă, durere, roşeață, induratie, căldură locală. 12% au avut reacții locale severe. Alte efecte adverse, fără diferențe semnificative față de cele înregistrate în lotul placebo, au fost: infecții virale (23%), sinuzite (16%), cefalee (15%), faringită (11%). Excluderea tratamentului cu omalizumab datorată efectelor adverse a avut o frecvență de 0,6%, comparativ cu 1,1% în lotul placebo (59).

În mai multe bilanțuri clinice efectuate pe loturi semnificative de bolnavi (peste 2000) tratați îndelungat cu omalizumab, rezultă o incidență redusă a evenimentelor adverse cu mecanism alergic: urticarie, anafilaxie, infecții helmintice (consecință probabilă a tratamentului anti-IgE), alopecie, trombocitopenie severă (un caz).

Datorită riscului probabil al apariției anafilaxiei a fost hotărâtă dotarea bolnavilor cu autoinjector (adrenalină) pentru ziua administrării omalizumab şi în următoarele 24 de ore. De asemenea, se menține copilul sub observație 2 ore după injectare la primele 3 administrări şi 30 minute după următoarele, cu precizarea că medicul poate hotărî aceste intervale în funcție de particularitățile bolnavului.

La copii tratamentul cu omalizumab este recomandat în alergiile a căror simptome persistă sub farmacoterapie specifică agresivă, mai ales însoțită de efecte adverse şi la cei cu multimorbidități alergice (1).

Modulatori de citokine

Tratamentul anticitokinic se adresează specific releelor fiziopatologice dominante în inflamația alergică, fiind recomandați în tratamentul fenotipurilor cu evoluție severă, rezistente la tratamentul comun.

Inhibitori ai sintezei de citokine: corticosteroizi, tacrolimus, ciclosporina A.

Anticorpi umanizați blocanți ai citokinelor şi ai receptorilor lor

Sunt medicamente asociate în tratamentul alergiilor persistente cu evoluție moderat/severă necontrolată prin tratamentul comun.

Mepolizumab, anticorp monoclonal umanizat, care leagă cu afinitate înaltă şi specificitate Il-5, reducând astfel legarea acestei interleukine la receptorul ei specific situat pe eozinofile şi bazofile (32).

Atât mepolizumab cât şi restlizumab (anticorp blocant al Il-5 liber, administrat la vârsta ≥18 ani) au fost recomandați ca tratament adițional în astmul bronşic sever (treapta V-VI) fenotip eozinofilic necontrolat de corticosteroizi în doze mari. Markerii pentru introducerea tratamentului au fost eozinofilia persistentă la valori 150-300 celule/µl., prezența eozinofilelor în spută ≥3%, NO exhalat (fracționat) 50 ppb sau mai mult. Administrat intravenos mepolizumab a redus suplimentările orale şi a ajustat corticoterpia inhalată (60).

Scanned with OKEN Scanner

La copil, peste vârsta de 12 ani, mepolizumab intravenos administrat ca tratament asociat a fost benefic în astmul bronşic eozinofilic (eozinofilie 150-300 celule/ µl.) cu evoluție severă sub tratament complex, în esofagita eozinofilică şi în sindroame hipereozinofilice (61)(62).

Benralizumab, anticorp monoclonal, umanizat, anti-receptor al Il-5, distruge receptorul printr-un proces de opsonizare. A fost administrat intravenos, subcutanat, la copii (vârsta ≥12 ani) cu astm bronşic eozinofilic (eozinofilie 15-300 celule/ µl.) necontrolat de doze mari de corticosteroizi asociați cu bronhodilatator de lungă durată, cu rezultate clinice benefice.

Tratamentul anti Il-5 (forma liberă şi anti receptor) se asociază cu prudență, mai ales la copii, deoarece o helmintiază pre-existentă se va agrava datorită depleției de eozinofile. Alte reacții adverse semnalate au fost: urticarie, roşeață, anafilaxie (provocată de reslizumab), reacții locale după administrarea subcutanată (mepolizumab, benralizumab) şi malignități (63).

Dupilumab este un anticorp umanizat anti-receptor alfa al Il-4, cu efect de reducere a multipli markeri ai inflamației tip 2 (IgE, eotaxin-3/CCL26). Este recomandat de FDA la copii ≥12 ani şi adulți ca tratament asociat în astmul bronşic moderat/sever, fenotip eozinofilic sau în astm bronşic corticodependent.

Alte medicamente anti-mediatori pro-inflamatori (blocanți ai formelor circulate sau a receptorilor) aflați în diverse faze ale studiilor clinice, rezultatele raportate fiind variabile (63):

- tezepelumab (anti-limfopoetină timică stromală şi anti Il-33)
- imatinib (inhibitor non-selectiv al tirozinkinazei şi al factorului de creştere plachetar)
- SBO10 (inactivator al GATA-3, cunoscut ca factor de transcripție nucleară al Il-4, Il-13, Il-5)
- etanercept, infliximab, golizumab (anti-TNFα)
- brodalumab (anti Il-17)
- medi-528 (anti Il-9)

Molecule anti-chemokine. Sunt proteine cu greutate moleculară mică exprimate de celule imune şi non-imune implicate în chemotaxia leucocitelor, acționând ca receptori.

TPI ASM8 format din două oligonucleotide antisens modificate având ca țintă: lanțul beta comun al receptorilor Il-3, Il-5, GM-CSF şi o moleculă blocantă a receptorului CCR3 comun pentru RANTES, proteina 3 chemoatractantă a monocitelor, proteina 4 chemoatractantă a monocitelor şi eotaxinei.

Scanned with OKEN Scanner

În proba de provocare cu alergen blocarea receptorului CCR3 reduce răspunsul chemotactic şi activarea eozinofilelor şi scade numărul de celule care exprimă receptor alfa al Il-5 (64).

Citokinele anti-inflamatorii: Il-10 recombinat uman, IFNγ de sinteză, Il-12 recombinat uman, au fost administrate inhalator sau injectabil în boli alergice, cu beneficiu relativ redus. Imunoterapia specifică eficientă se însoţeşte de creşterea valorilor acestor citokine (32).

Introducerea unui tratament anti-citokinic este o măsură individualizată care trebuie precedată de conturarea fenotipului/endotipului bolii alergice pentru depistarea căilor patogenetice dominante. Cea mai bogată experienţă s-a acumulat în asocierea tratamentului anti-citokinic în inflamaţia Th2/tip 2 severă, rezistentă la tratamentul comun.

Imunoterapia specifică de alergen (ITS)

Termenul de imunoterapie cuprinde toate tipurile de tratament care se adresează specific sau nespecific sistemului imun pentru a obţine deleţii clonale, toleranţe sau deviaţii imune. În bolile alergice imunoterapia se adresează specific alergenului cauzal. ITS este recunoscută ca singura metodă terapeutică etiologică, cu implicaţii patogenetice, având rol profilactic sau curativ, prin modificarea evoluţiei naturale a bolii.

EAACI (2017) include în categoria boli alergice alergia alimentară, dermatita atopică, astmul alergic, rinita/conjunctivita alergică şi alergia la veninul de insecte (la orice vârstă) şi recomandă ITS în următoarele situaţii: „dezvoltarea co-morbidităţilor alergice la cei cu boală alergică stabilită, prevenirea dezvoltării primei alergii la individul sensibilizat, prevenirea sensibilizării alergice la copilul cu risc de alergie" (65).

Răspunsul imunologic la ITS

Administrarea repetată în doze crescânde induce toleranţă pentru alergen promovând un „răspuns imun sănătos" (efect „modificator de boală").

Indiferent de calea de administrare a alergenului vaccinal este stimulată proliferarea şi activarea LT, LB şi CD reglatoare specifice alergenului, care reduc/inhibă răspunsul imun alergic prin modificarea mediului citokinic sau direct prin mecanism celulă-celulă (Fig. 2).

Scanned with OKEN Scanner

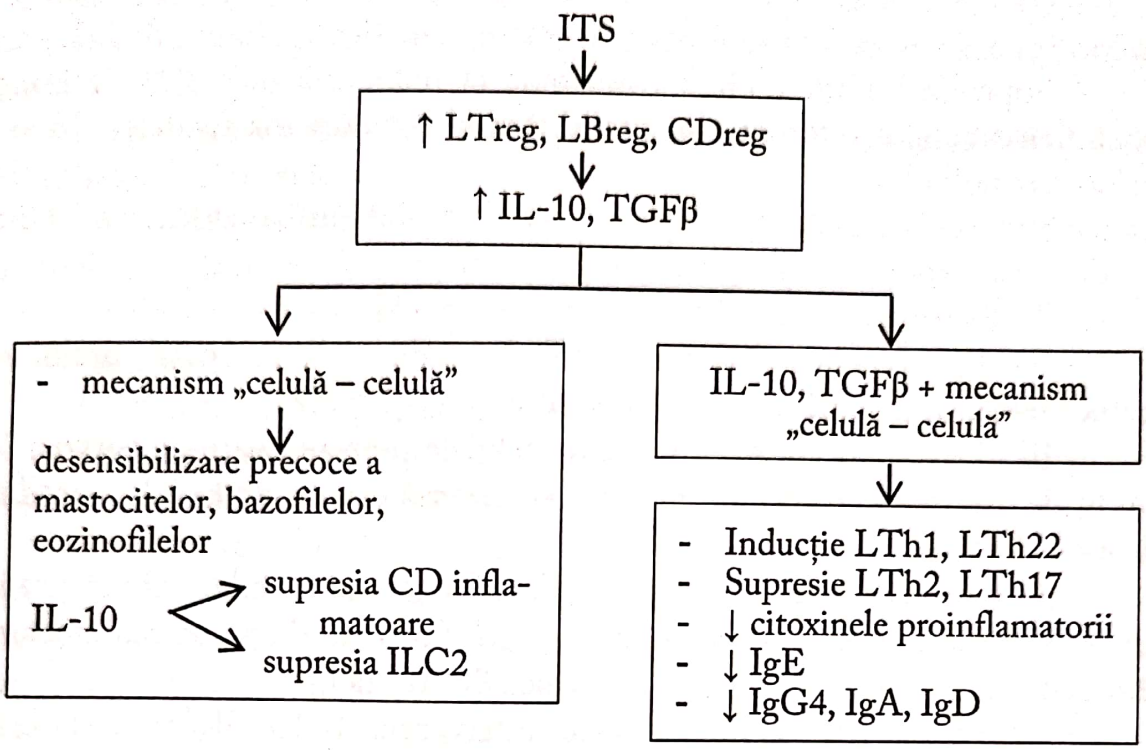


Fig. 2. Mecanismele toleranței imune la alergen indusă de ITS (adaptat după 66)

Toleranța pentru alergen dobândită sub ITS este urmarea dezvoltării unui mecanism supresiv complex (66,67,68).

• Selectarea unei populații de celule dendritice care vor dirija preferențial diferențierea LTh0 în subtip LTreg. secretor de Il-10 şi TGFβ (citokine supresoare), facilitată de modalitatea de administrare a alergenului (specifică ITS).

• Reducerea degranulării mastocitelor şi bazofilelor (efect precoce) şi, în timp, reducerea proliferării lor şi a eozinofilelor, se desfăşoară prin mecanism celulă-celulă, prin modificările mediului citokinic, prin reducerea interacțiunii Ox40-OxL40 şi prin supravegherea receptorului 2 al histaminei situat pe bazofile. Astfel este controlată simptomatologia clinică, scade riscul exacerbărilor şi al cronicizării inflamației alergice.

• Inducția proliferării CD tolerogene şi supresia CD inflamatoare şi a ILC2 prin mecanism direct (celulă-celulă) sau prin mediatori (Il-10, TGFβ) efectuate de LTreg., concomitent cu reducerea expresiei moleculelor HLA clasa II şi a moleculelor co-stimulante situate pe celulele prezentatoare de antigen.

• Supresia LTh2 (ca urmare reducerea concentrației tisulare a numeroaselor sale citokine) are consecințe benefice:

- scăderea Il-4, Il-9, Il-13 se însoțeşte de reducerea sintezei de mucus şi a inflamației locale

Scanned with OKEN Scanner

- scăderea Il-3, Il-4, Il-5, Il-13 reduce recrutarea şi activarea mastocitelor, bazofilelor, eozinofilelor şi a altor relee care duc la sinteză de IgE

• Supresia LTh9, LTh17 contribuie la reducerea mediului citokinic pro-inflamator şi a diferenţierii, proliferării şi activării mastocitelor, bazofilelor, eozinofilelor.

• Stimularea producerii diverselor citokine anti-inflamatorii contribuie la reducerea răspunsului alergic (exemplificări):

- Il-12 comută Th2 şi Th17 către fenotip TH1

- TGFβ1 blochează răspunsul Th2, scade activarea mastocitelor şi eozinofilelor, stimulează LB pentru sinteza IgA1 şi IgA2

- Il-12,Il-27, Delta-4, produse de celulele prezentatoare de antigen în condiţiile expunerii cronice la alergen, favorizează expansionarea Tr1 producător de Il-10

- Il-10, TGFβ, Il-35 (secretată de LTreg. inductibile) inhibă proliferarea şi diferenţierea LB secretoare de IgE, favorizând comutarea acestora către sinteză şi secreţie de IgG şi IgA (specifice de alergen)

• Activarea LB reglatoare prin intervenţia Il-10, Il-35 şi TGFβ. LBreg.1 (izotip neinflamator) devin sursă majoră de IgG4 care prin captarea antigenului liber (blocându-i legarea la IgE specifice, reduc activitatea mastocitelor. Concomitent este redusă legarea IgE specifice la receptori cu afinitate joasă. Raportul IgE/IgG4 cu valori crescute la alergici (semnificativ pentru diagnostic) scade tardiv sub ITS, pe măsura dezvoltării populaţiei LTreg. şi LBreg. specifice.

Spectrul de limfocite participante la inflamaţia alergică este nuanţat de natura alergenului şi fenotipul bolii alergice; ITS reduce numărul celulelor limfoide înnăscute în rinita alergică sezonieră sau raportul Th2/Th1 şi proporţia de Th17 în rinita alergică asociată cu astm bronşic (69).

ITS ameliorează inflamaţia alergică din mucoase, efect susţinut de (70):

- reducerea prezenţei celulelor Th2 cu memorie

- reducerea infiltratului cu eozinofile şi mastocite

- creşterea numărului de celule purtătoare de ARNm al Il-10 şi TGFβ (în ITS cu doze mici crescătoare de alergen)

- creşterea numărului de celule cu ARNm al IFNγ

- creşterea valorilor anticorpilor blocanţi ai IgE

Etape măsurabile în unităţi de timp (ore/zile/luni/ani) ale modificărilor răspunsului imun alergic sub ITS (67):

- desensibilizarea precoce care include ca mecanism reducerea degranulării mastocitelor şi bazofilelor, apare în ore/zile.

- apariţia/proliferarea LTreg. specifice alergenului şi supresia celulelor efectoare ale inflamaţiei alergice se desfăşoară în primele 3-4 săptămâni de la

Scanned with OKEN Scanner

introducerea ITS şi are valori maxime după un an. Continuarea ITS 3-4 ani este însoțită de scăderea dominației LTreg. concomitent cu amplificarea deviației Th2 către Th1.

- creşterea valorilor CDreg. după 4 luni de ITS, scăderea sensibilității bazofilelor la alergeni.
- valorile IgE specifice serice cresc în primele luni, urmate de o scădere treptată până la 3 ani de tratament.
- valorile IgG4 specifice cresc precoce (în primele săptămâni), continuând să crească în următorii ani de ITS.
- dimensiunile răspunsului cutanat scad tardiv, după 6 luni de ITS.
- numărul mastocitelor, eozinofilelor şi valorile mediatorilor serici scad după un an de ITS.

Ameliorarea clinică, scăderea răspunsului precoce şi tardiv la testele de provocare cu alergeni, scăderea hiperreactivității nespecifice de organ, apar mai precoce decât modificările markerilor fiziopatologici ai alergiei. *Bolnavii care răspund favorabil la ITS dobândesc toleranță pentru alergenul specific, măsurabilă în ani şi sunt feriți de noi sensibilizări.*

Rezultate favorabile s-au obținut mai ales la bolnavi cu rinită alergică şi astm bronşic alergic (60-90% din cazuri) produse prin sensibilizare la polen, mucegai, alergeni animali, praf de casă şi la alergeni din veninul de insecte (71).

Existența unor bolnavi care nu răspund sau a unora care redevin simptomatici după un succes inițial al ITS, mențin în atenția cercetătorilor aprofundarea mecanismelor moleculare ale răspunsului alergic, adjuvanții potențatori ai preparatului alergenic vaccinal şi depistarea markerilor biologici cu predictibilitate precoce privind efectul favorabil al ITS (66).

Alergeni naturali nemodificați şi modificați

Extractele de alergeni în mediu apos din polenuri, culturi de acarieni sau fungi, utilizate clasic în ITS au putere terapeutică variabilă în funcție de alergen (mai mare pentru polenul de iarbă comparativ cu celelalte surse), pot fi degradate prin căldură (necesită stocare la $+5^0$) sau uneori îşi modifică concentrația prin aderență față de recipient. Sunt conservate prin adaos de albumină serică umană 0,03%. Extractele alergenice din acarieni, gândaci sau mucegaiuri conținând proteaze, nu pot fi incluse în mixturi fiind recomandată administrarea separată. De asemenea, veninul de insecte nu se include în mixturi (1).

Calitatea extractelor de alergeni este evaluată prin (72):

- potența imunogenă exprimată de raportul dintre greutatea sursei de material extras şi volumul extras

Scanned with OKEN Scanner

- conținutul proteic total al extractului (nu exprimă capacitatea alergenică)

- măsurarea conținutului în alergeni sau a unui alergen major prin imunoelectroforeză, imunodifuzie, ELISA

- controlul prin compararea diametrului reacțiilor după injectarea intradermică a extractului de alergen şi a histaminei

- standardizarea prin dozarea concentrației de alergeni majori exprimată în µg/ml.

Modificarea structurii proteinei alergenice reduce abilitatea legării încrucişate la IgE fixate pe receptori celulari specifici, menținându-se abilitatea de abordare a celulelor T specifice alergenului şi de modulare a răspunsului imun. Are ca obiective reducerea frecvenței reacțiilor sistemice şi a ratei de absorbție de la locul injectării (66,67,73,74,75):

• Modificarea extractelor naturale de alergen prin tratarea proteinelor alergenice din polenuri cu glutaraldehidă polimerizată sau propilenglicol, s-au obținut alergeni modificați numiți „alergoizi". ITS cu alergoizi a fost urmată de rezultate controversate privind păstrarea imunogenității.

• Obținerea a diferite molecule utilizând tehnologie recombinantă:

- alergene recombinate de tip sălbatic în care epitopii LB şi LT sunt intacți; induc producere de IgG blocant şi activează LTreg.

- peptide sintetice scurte derivate din epitopii alergenelor pentru LT, induc toleranță prin activarea posibilă a LTreg. şi nu dezvoltă reacții alergice imediate neavând reactivitatea IgE.

- peptide lungi suprapuse care conțin toți epitopii lineari ai unui alergen induc toleranță şi producerea de IgG blocant; neavând structură tridimensională nu provoacă reacții alergice imediate.

- fragmente şi mozaicuri conținând epitopi dominanți ai alergenului cu reactivitate IgE redusă datorită structurii secundare modificate; păstrând epitopi LT şi LB induc toleranță, producere de IgG şi nu au reactivitate IgE.

- peptidele fuzionate cu proteine carrier (hipoalergene recombinate de generația a II-a) conțin epitopii LB fuzionați cu proteine virale, induc producerea de IgG blocant atât pentru alergen cât şi pentru proteina virală asigurând protecție pentru alergie şi față de virusul carrier. Nu produc reacții IgE.

- anticorpii specifici de alergen recombinați sunt anticorpi IgG cu afinitate mare pentru receptori, care competiționează cu IgE. Această imunoterapie pasivă este aplicabilă în sensibilizările cu alergene majore dominante; efectul favorabil este de scurtă durată.

Scanned with OKEN Scanner

Vaccinurile cu plasmide ADN şi ARNm (fragmente de acizi nucleici care codează alergenul vaccinal) (76,77,78,79), denumite şi vaccinuri genetice, conţin moleculele alergenice majore izolate (epitopi imunodominanţi T şi B) care şi-au păstrat capacitatea de a induce toate etapele principale ale imunomodulării prin ITS. Vaccinurile plasmidice sunt captate în compartimente subcelulare fiind astfel ferite de degradare. Alergenii vaccinali pot fi secretaţi (acţionând liber) sau legaţi la suprafeţele celulelor prezentatoare de alergen, inducând răspuns imun specific umoral şi celular.

Astfel, cresc capacitatea secretoare a celulelor dendritice, induc diferenţierea/proliferarea Th1 şi a celulelor reglatoare (limfocite T, limfocite B, celule dendritice). În acest context răspunsul LTh2 este redus reflectându-se prin scăderea producerii IgE specifice, a eliberării de histamină şi creşterea producerii de imunoglobuline protectoare.

Eficacitatea vaccinurilor plasmidice poate fi amplificată (exemplificări):

- adaosul de adjuvanţi de tipul deoxinucleotid CpG care intervine prin stimularea producerii de IFNγ, Il-12, Il-10 (rezultat al stimulării LT FoxP3), scăderea Il-15 şi a eozinofiliei pulmonare. ADN CpG lipsit de orice preparat sau extract de alergen administrat la monosensibilizaţi cu alergeni pereni (exemplu acarieni), stimulează răspunsul imun protector; efectul este întreţinut de prezenţa cronică a alergenului în mediu, indiferent de metodele de eliminare.

- adiţia de secvenţe din proteină membranară lisosomală (LIMP) sau proteină asociată membranei lisosomale (LAMP) facilitează includerea ADN plasmidic în compartimentul lisosomal. Astfel este prevenită eliberarea alergenului în circulaţie (evitându-se efectele secundare) şi facilitată prezentarea prin intermediul moleculelor MCH clasa II inducând un răspuns puternic al LTCD4+.

- încorporarea în particule virus-like.

Vaccinarea ADN şi ARNm împotriva alergiilor la indivizi sănătoşi (non-alergici) induce o reacţie imună „sănătoasă" intervenind în reglarea funcţiei barierelor epiteliale şi amplificarea răspunsului populaţiei T helper care contracarează reacţiile alergice.

Vaccinurile ADN reprezintă o speranţă terapeutică la indivizi alergici (simptomatici), dar şi ca metodă profilactică a debutului alergiei la indivizii sensibilizaţi asimptomatici. Vaccinurile ARNm candidează pentru imunizare profilactică, răspunsul de tip T helper I fiind asemănător răspunsului indivizilor non-alergici la contactul cu alergenul, suficient pentru o protecţie pe termen lung fără revaccinare (76).

Scanned with OKEN Scanner

Adaosul de adjuvanți stimulatori ai imunității înnăscute și ai receptorilor toll-like amplifică răspunsul imunologic la extractele alergenice:

- adaosul de săruri de aluminiu stimulează sistemul imun înnăscut și prin efect „depot" creează un rezervor persistent de antigen la locul injectării.

- liganzii TLR ai celulelor prezentatoare de antigen (MPLA, flagelin și CpG din oligonucleotide ale ADN bacterian pentru TLR4, TLR5 și TLR9) și manoza legând DC-SIGN membranar, amplifică mediul citokinic favorabil proliferării Th1 și Treg.

- vitamina D, adiționată ITS (suplimentări de 650 U/zi, sau doze mai mari pentru corectarea unui deficit), contribuie la reducerea severității simptomelor alergiei, amplificând creșterea LT Foxp3.

- administrarea de probiotic cu Clostridium butyricum concomitent cu ITS subcutanată cu extract HDM a redus simptomele nazale și necesarul de medicamente după 6 luni de tratament; modificările unor markeri ca IgG4, IgE, Il-4 și dimensiunile testului cutanat, au persistat deși s-au înregistrat recăderi clinice (Xu L.Z. și colab. 2016 citat de 73).

Tratamente asociate ITS:

- administrarea de anticorpi anti IgE (3 luni sau mai mult înainte de inițierea ITS la copii peste vârsta de 12 ani, polisensibilizați) cu astm bronșic moderat/sever a potențat semnificativ efectul imunoterapiei (80).

- antagonizarea Il-4, Il-33, TSLP (limfopoetină timică stromală) poate amplifica efectul benefic al ITS (81).

Condițiile prescrierii și desfășurării ITS constau în evaluare alergologică complexă, acces la extracte standardizate de alergen și respectarea recomandărilor din ghidurile internaționale (1,67,82,83).

• Depistarea alergenului incriminat prin istoricul corelației simptomelor clinice (nazale, oculare, bronșice) cu anumite expuneri, pozitivitatea testului cutanat, valorile crescute ale IgE serice specifice. În contextul unor multiple valori crescute ale IgE trebuie identificat alergenul care produce simptome (prin probe de provocare) și dozarea componentelor alergenului.

• Conturarea fenotipului/endotipului bolii alergice prin evidențierea riscului familial/personal de sensibilizare, istoricul simptomelor (vârsta debutului, durata, variațiile sezoniere, răspunsul la diverse tratamente) și persistența simptomelor sub tratamentul comun corect.

• Corelația datelor clinice cu indicatorii patogenetici alergologici, biochimici, funcționali ai organelor afectate, biomarkeri genetici.

• Elaborarea diagnosticului diferențial cu alte afecțiuni non-alergice care se exprimă printr-o simptomatologie asemănătoare (pseudo-alergii); diagnosticul pozitiv și diferențial al co-morbidităților alergice și non-alergice.

Scanned with OKEN Scanner

• Accesul la extracte de alergen standardizate, reglementate, verificate ca eficiente şi sigure, conținând o cantitate suficientă a componentei/componentelor alergizante.

• Modul de administrare a dozelor crescânde de vaccin alergenic, ritmul şi durata tratamentului, sunt specifice tipului de alergen şi căilor de administrare, orientat de ghiduri specifice fiecărei boli alergice.

• Inițierea ITS este condiționată de: absența exacerbărilor bolii alergice în ultimele 3 luni, tratamentul oricărei infecții înainte de debutul ITS; se menține tratamentul controller (conform ghidului internațional specific bolii) care va fi redus treptat în funcție de evoluția individualizată.

• ITS se întrerupe în cazul apariției exacerbărilor alergiei, până la ştergerea simptomelor acute. ITS nu este tratament de criză.

• Inițierea precoce a ITS, în primele 12 luni de la debutul simptomelor de alergie, creşte eficacitatea acestei metode de tratament.

Evaluarea eficacității ITS

Examinările clinice de control evidențiază dinamica favorabilă a scorurilor simptomelor, nivelul de satisfacție a bolnavului, îmbunătățirea calității vieții şi prin dinamica unor markeri predictivi ai răspunsului favorabil.

Răspunsul imunologic la ITS se reflectă prin (Wachholz P.A. şi colab. citat de 73)(84):

- scăderea răspunsului precoce şi tardiv la provocarea cu alergen.
- răspunsul imunoglobulinelor specifice:
  = precoce cresc IgE şi IgG1
  = tardiv scad IgE şi cresc IgG4, IgA (absența creşterii IgE în sezonul alergenului)
- creşterea Il-10 şi TGFβ (citokine ale LTreg.)
- modificări celulare: creşterea LTreg. precoce, apoi scădere lentă, creşterea CD reglatoare, creşterea LBreg. Şi a plasmocitelor secretoare de IgE, scăderea ILC2.
- scăderea răspunsului bazofilelor şi a proliferării limfocitelor la stimularea cu alergen specific.
- modificări genice: supresia ARNm al LTh17, scăderea expresiei citokinelor Th2, creşterea expresiei citokinelor Th1, scăderea activării specifice a NF-kB şi a secreției Il-8 a neutrofilelor stimulate cu LPS, scăderea moleculelor HLA clasa II şi a moleculelor co-stimulante pe celulele prezentatoare de alergen.

Gueguen C. şi colab. (2019) au dovedit că expresia ARNm al Il-10 poate fi considerată un biomarker de răspuns clinic favorabil în ITS sublinguală în alergia la acarieni (se amplifică față de valoarea inițială) (85).

Scanned with OKEN Scanner

ITS prin injectare subcutanată de alergeni inhalați (SCIT)

Eficacitatea acestei metode a fost bine dovedită în rinita alergică, rino-conjunctivită, astmul bronşic alergic, unele cazuri de dermatită atopică şi alergia la veninul de himenoptere; cele mai multe raportări cuprind bolnavi monosensibilizați (73).

Pentru bolnavii polisensibilizați recomandările diferă:

- Global Allergy and Asthma European Network (GA^2LEN) şi European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) recomandă utilizarea mixturilor de alergeni.

- US Practice Parameter admite SCIT numai cu mixturile care conțin alergeni relevanți, evitându-se o diluție prea mare provocată de un număr crescut de alergeni. Nowac N. şi colab. (2011) au obținut rezultate favorabile cu mixtură din doi alergeni (85). Roberts G. şi colab. (2018) au efectuat SCIT injectând separat cele două extracte alergenice în zone diferite la interval de 30 minute (86).

Rezultatele ITS cu mixturi de alergeni administrate la copii sunt contradictorii. Bolnavul polisensibilizat dezvoltă anticorpi IgE față de multipli alergeni neînrudiți botanic, sau față de alergeni cu reactivitate încrucişată aparținând unor specii înrudite botanic, sau față de panalergeni (profiline, procalcine) din plante neînrudite (prezenți la peste 50% dintre alergicii la polen). Din aceste considerente selecția alergenilor specifici bolnavului se bazează mai ales pe relația simptomelor cu sezonul, pozitivitatea testului cutanat (papulă mai mare de 5 mm), adăugându-se precizările aduse prin dozarea IgE față de componentele alergenului (73).

Aspecte practice privind SCIT

Joint Council of Allergy Asthma and Immunology (2011) în documentul „Allergy Immunotherapy Practice Parameter third update", GA^2LEN şi EAACI (2013) recomandă SCIT în următoarele condiții:

- prezența anticorpilor IgE pentru alergeni relevanți în rinita alergică, rino-conjunctivita alergică şi/sau astmul bronşic alergic.

- persistența durabilă a simptomelor sub tratamentul comun aplicat corect.

- bolnavi bine stabilizați înainte de inițierea tratamentului (fără exacerbări în ultimele 3 luni, $FEV_1 > 70\%$).

- alegerea unor extracte alergenice de bună calitate, standardizate, a căror eficiență a fost demonstrată.

- vârsta limită pentru inițierea ITS la copii este încă apreciată diferit (5 ani sau 3 ani). Contraindicația administrării la vârstă mai mică este determinată de dificultatea comunicării cu bolnavul pentru depistarea rapidă a

Scanned with OKEN Scanner

reacţiilor sistemice, efectul traumatizant a numărului mare de injectări şi lipsa argumentelor acumulate prin studii clinice.

Injectările subcutanate a unui singur alergen sau a unei mixturi, în concentraţii crescânde, se pot practica după următorul protocol (72):

- doza de iniţiere a ITS va fi de 10 ori mai mică decât cea care a indus pozitivitatea testului cutanat
- se începe prin administrarea subcutanată de *doze crescânde săptămânale* cu următorul ritm, în următoarele concentraţii:

= 1/10.000 0,05 ml; 0,10 ml; 0,20 ml; 0,40 ml
= 1/1000 0,05 ml; 0,10 ml; 0,20 ml; 0,40 ml
= 1/100 0,05 ml; 0,10 ml; 0,20 ml; 0,40 ml
= 1/10 0,05 ml; 0,07 ml; 0,10 ml; 0,15 ml; 0,20 ml; 0,30 ml; 0,50 ml

Cantitatea de 0,5 ml din diluţia 1/10 se injectează săptămânal în primul an al ITS; dacă tratamentul este bine tolerat se continuă până la 3 ani. Oprirea tratamentului este condiţionată de lipsa/minimizarea simptomelor alergiei în două sezoane consecutive de polenuri.

Durata SCIT depinde de tipul bolii alergice, rezultatele investigaţiilor şi tipul de sensibilizare; de exemplu în alergia la unele polenuri a fost suficientă acoperirea unui singur sezon, iar în alergia la acarieni durata este de 3 sau 4 ani (mai ales în cazul asocierii rinită alergică-astm bronşic).

Alte metode de ITS prin injectare (87):

- metoda rush constă în injectare de doze multiple de alergen în aceeaşi zi, la interval de 30-60 minute cu scopul de a ajunge în câteva ore la doza de menţinere. Copiii prezintă un risc crescut de reacţii sistemice care poate fi ameliorat prin pre-tratament cu omalizumab, antihistaminice, cortizon.
- metoda cluster constă în administrarea a două sau mai multe injectări/vizită, în câteva zile, până se obţine toleranţă pentru doza de menţinere.

Premedicaţia constând în antihistaminice şi cortizon a redus frecvenţa reacţiilor sistemice în SCIT de la 73% la 20%; imunoterapia subcutanată va fi efectuată în clinică alergologică.

Administrarea intralimfatică constă în injectarea extractului de alergen în ganglion limfatic inghinal, metodă care permite micşorarea semnificativă a dozei totale de alergen, reducând astfel severitatea reacţiilor sistemice (Martinez-Gomez J.M. 2009 citat de 67).

ITS pe cale sublinguală (SLIT) pentru alergeni inhalaţi

Este favorizată de caracterul tolerogen, sărăcia în celule inflamatorii şi permeabilitatea crescută a mucoasei bucale.

Toleranţa orală depinde de doza şi frecvenţa administrării antigenului. Experimental, o doză mare, unică, a produs anergie a LT (lipsă de răspuns la

Scanned with OKEN Scanner

reexpunerea la alergen), falimentul proliferării LT, scăderea producerii de Il-2 şi deleţia LT.

Efectul dozelor mici şi repetate este mediat de LTreg. prin aceleaşi relee prin care acţionează alergenul injectat. Iniţial alergenul administrat oral este preluat de celule dendritice aparţinând liniei mieloide (specializate ca prezentatoare de antigen) care au asemănări cu celulele Langerhans. Aceste celule, considerate imature, diferă de celulele Langerhans din piele prin varietatea şi densitatea moleculelor de suprafaţă: FcεRI, receptori ai IgG, TLR4, molecule CD80 şi CD86 (85). Deşi mucoasa bucală nu asociază agregate limfoide organizate, procesul de obţinere a toleranţei pentru alergen se desfăşoară probabil local. Variate fenotipuri de CD dirijează proliferarea şi activarea Th1, Th2, Th17 sau LTreg. Absorbţia antigenului din polen de iarbă prin mucoasa bucală, atenuând maturaţia celulelor Langerhans locale, amplifică abilitatea lor de a secreta Il-10 şi TGFβ1 (88).

Preparatele cu alergen destinate SLIT pot fi extracte lichidiene calibrate ca picături sau liofilizate în tablete cu dizolvare rapidă. În SUA, unde frecvenţa la copii a alergiei la polen se ridică până la 89% în totalul alergenilor inhalaţi, SLIT cu picături (administrate după metoda clasică) a redus simptomele şi necesarul de tratament cu 26%, a crescut valoarea IgG4 şi scorul calităţii vieţii. Pe de altă parte, o singură doză mare de extract lichidian din polen de ierburi administrat unui lot semnificativ de copii (studiu dublu orb controlat placebo), a ameliorat tabloul clinic (mai multe zile fără simptome) şi a redus necesarul de medicamente (date citate de 88).

SLIT cu tablete sublinguale conţinând alergeni din cinci ierburi administrate la 278 copii (5-17 ani) cu rino-conjunctivită, a redus semnificativ scorul total de simptome (39% cazuri ameliorate în tot sezonul de polenuri) şi necesarul de medicamente (49% cazuri); efectele secundare au fost în general locale cu severitate uşoară sau moderată (89).

SLIT la adulţi cu alergie la polen de arbori (la mono sau polisensibilizaţi), acarieni şi animale, cu extracte lichidiene sau tablete, a fost urmată de rezultate favorabile (mai ales în alergia la acarieni). Persistenţa efectului benefic al SLIT (după terminarea tratamentului), dificil de controlat, a fost aproximată la 7 ani (după ITS cu durata de 5 ani). Rezultatele SLIT la copii, mai reduse decât cele obţinute la adulţi, se menţin în domeniul controverselor; studiile sunt puţine, pe loturi mici, cu diferite vaccinuri alergenice, unele fără control placebo (90).

ITS epicutanată a fost experimentată timp de 6 săptămâni cu extract apos de polenuri, durata contactului alergenului cu pielea fiind de 8 ore. Reacţiile sistemice au avut o gravitate acceptabilă iar local s-a produs leziune de eczemă. Efectul favorabil a constat în ameliorarea simptomelor alergiei în

Scanned with OKEN Scanner

sezon, menținându-se şi în sezonul următor, fără reluarea tratamentului (91).

Imunoterapia pe cale orală (oral immunotherapy - OIT). Studii randomizate controlate placebo la copii semnalează rezultate favorabile în alergia la ou, alune, lapte. Sunt posibile reacții adverse de gravitate variabilă în aproximativ 30% cazuri, inclusiv reacții sistemice şi riscul recăderii alergiei la peste 1/3 din cei cu răspuns inițial bun.

Efecte adverse ale ITS

• Efectele sistemice de tip anafilactic (67,82) apar cu frecvență şi gravitate variabile în faza inițială a ITS. În SLIT prima doză este administrată de specialist, apoi tratamentul poate continua la domiciliu. În SCIT manifestările uşoare/moderate de anafilaxie au o frecvență de aproximativ 1/1000 de injectări, iar anafilaxia aproape fatală (cu debut rapid) 1/1.000.000 injectări. Administrările vor fi efectuate de către specialist, fiind asigurate condițiile de intervenție în urgență, urmând o supraveghere de cel puțin 30 minute. Simptomele severe sunt rare, dar posibile; unele şcoli recomandă dotarea pacientului cu autoinjector cu adrenalină.

Clasificarea reacțiilor sistemice:

0 – fără simptome sau simptome nespecifice

I – reacții sistemice uşoare: urticarie localizată, rinită, astm uşor, scădere PEF sub 20%

II – reacții sistemice moderate: debut lent, peste 15 minute, urticarie generalizată, astm moderat, scădere PEF sub 40%

III – reacții severe fără risc vital: debut rapid, urticarie generalizată, angioedem, astm sever, scădere PEF peste 40%

IV – şoc anafilactic: debut rapid, erupție generalizată, pruriginoasă, stridor, angioedem, simptome acute grave respiratorii, cardio-vasculare, neurologice

Echipament esențial pentru tratamentul şi monitorizarea reacțiilor anafilactice sistemice (92):

- adrenalina 1 mg/ml injectabil
- antihistaminice, cortizon, vasopresor injectabil şi oral
- seringi, ace, dezinfectant, perfuzor
- ser fiziologic în flacon perfuzabil
- oxigen, echipament pentru aspirații
- mască de silicon şi echipament pentru ventilație manuală
- tensiometru
- protocol scris pentru tratament şi înregistrarea evoluției clinice

Scanned with OKEN Scanner

• Efecte locale:

- injectarea subcutanată a alergenului provoacă o reacție tipică locală cu roșeață și edem, care impun reducerea ulterioară a cantității injectate: dacă diametrul inflamației a fost de 3 cm se scade la 0,4 până la 0,2 ml, la o dimensiune de 5 cm se recomandă o scădere de la 0,4 până la 0,1 ml Uneori, imediat sau mai târziu, reacția locală se poate însoți de strănut, congestie nazală, urticarie.

- în SLIT, mai frecvent în primele zile de tratament, poate apare prurit al buzelor și în cavitatea bucală, edemul buzelor, greață, simptome care ulterior (la următoarele administrări) dispar. În unele țări în SLIT cu tablete se recomandă purtarea permanentă a autoinjectorului cu adrenalină.

Contraindicațiile ITS la copii (1) (Tabel I)

Tabel I. Contraindicațiile ITS la copii

- Astm bronșic sever instabil - Esofagită eozinofilică - Reacție sistemică severă - Tratament cu β-blocante - Contraindicații temporare: = infecții acute = patologie oro-dentară = vaccinare (ziua efectuării)	Patologie asociată: - boli autoimune - aspergiloză bronhopulmonară alergică - pneumonita de hipersensibilizare - perturbări psihiatrice severe - alte boli sau condiții care nu permit o supraveghere corectă a unei reacții alergice

La adolescentele gravide este contraindicată inițierea ITS dar pot continua tratamentul cu doza de menținere a ITS inițiată înainte de graviditate. Nu se practică ITS la bolnavii cu astm bronșic instabil.

ITS ca metodă profilactică a sensibilizării și alergiei la copil. Vezi capitolul Posibilități și limite în profilaxia alergiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Bunyavanich S., Kim J.S., Sicherer S.H. Principles of treatment of allergic disease. In Kligman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson'd Textbook of Pediatrics. Edition 20.Elsevier.2016:1082-1088.

Scanned with OKEN Scanner

2. O'Byrne P.M., Satia I. Inhaled β_2-agonists. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier. 2020:1518-1524.
3. Church M.K., Makino S. Drugs for the treatment of allergic disease. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Eds. Allergy. 3th Edition. Mosby elsevier. 2007:407-428.
4. Iordăchescu M. Astmul bronșic. În Georgescu A. Compendiu de pediatrie. Ediția a doua. Ed. BIC ALL 2005:173-181.
5. Gavreau G.M., Jordana A., Watson R.M. et al. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responsed and sputum eosinophils in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1997,156,6:1738-1745.
6. Slob E.M.A., Vijverberg S.J.H., Palmer C.N.A. at al. Pharmacogenetics of inhaled long-acting beta2-agonists in asthma. A systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2018,29:705-714.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017; http://www.ginasthma.org Accessed May,17,2017.
8. Chowdhury B.A., Seymour S.M., Levenson M.S. Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treating asthma. N Engl J Med 2011,364(26):2473-2475.
9. Bisgaard H., Le R.P., Bjamer D. et al. Budesonide/formoterol maintenace plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest 2006, 130(6):1733-1743.
10. Peters S.P., Dykewicz M.S. Anticholinergic therapies. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier,2020:1547-1558.
11. Sharma A., Aalbers R., Hamelmann E. et al. Pharmacokinetics of tiotropium in asthmatic children aged 6-11 years support its safety profile. Pediatr Allergy Immunol 2018,29:773-781.
12. Page C.P., Edwards A.M., Holgate S.T. Xanthines, phosphodiesterase inhibitors and cromones. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier,2020:1525-1542.
13. Rabe R.F., Magnossen H., Dent G. Theophylline and selective PDE inhibitors as brochodilators and smooth muscle relaxants. Eur Respir J 1995, 8:637-642.

Scanned with OKEN Scanner

14. Ito K., Lim S., Caramori G. et al. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 2002, 99: 8921-8926.
15. Persson C.G.A., Pauwels R. Pharmacology of anti-asthma xantines. In Page C.P., Barnes P.I., editors. Pharmacology of asthma. Berlin Sproger-Verlag 1991:207-225.
16. Eiweggert T., Simons E.R., Akdis C.A. Histamine and Antihistamines. In In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier,2020:1487-1517.
17. Simons F.E.R., Simons K.J. Histamine and H_1 antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol 2011,128:1139-1150.
18. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H_1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp Allergy 2002, 32:489-498.
19. Banu Y., Watanabe T. Augmentation of antigen receptor mediated responses by histamine H_1 receptor signaling. J Exp med 1999,189(4):673-682.
20. Jutel M., Watanabe T. Akdis M. et al. Immune regulation by histamine. Curr Opin Immunol 2002,14(6):735-740.
21. Novak N., Mete N., Bussmann C. et al. Yearly suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. J Allergy Clin Immunol 2012,130(5):1153-1158.
22. Ferstl R., Frei R., Scjiabi E. et al. Histamine receptor 2 is a key influence in imune responsed to intestinal histamine-secreting microbes. J Allergy Clin Immunol 2014,134(3):744-746.
23. O'Mahony L., Akdis M., Akdis C.A. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. J Allergy Clin Immunol 2011,128:1153-1162.
24. Curch M.K., Maurer M., Simons F.E.R. et al. Risk of first-generation H_1-antihistamines: a GA^2LEN position paper. Allergy 2010,65:459-466.
25. Vassilev Z.P., Kabadi S., Villa R. Safety and efficacy of over-the-counter cough and cold medicines for use in children. Expert Opin Drug Saf 2010,9(2):233-242.
26. Phan H., Moeller M.L., Nahata M.C. treatment of allergic rinithis in infants and children: efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antsgonist montelukast. Drugs 2009, 69(18):2541-2576.

Scanned with OKEN Scanner

27. Simons F.E., Simons K.J. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics of children age 6 to 11 years. J Allergy Clin Immunol 2005, 116(2):355-361.
28. Simons F.E., Silas P., Portnoy J.M. et al. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double blint, placebo-controled study. J Allergy Clin Immunol 2003,111(6):1244-1248.
29. Simons F.E., Early G. Prevention of asthma in atopic children study. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. Pediatr Allergy Immunol 2007,18(6):535-543.
30. Gentile D.A., Pleskovic N., Bartholow A., Skoner D.P. Allergic rhinitis. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:210-218.
31. Adcock I.M., Chung K.F. Glucocorticoids. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier, 2020:1561-1578.
32. Barnes P.J. New directions in allergic diseases: mechanisms-based anti-inflammatory therapies. J Allergy Clin Immunol 2000,106:5-16.
33. Durham A.L., Camori G., Chung K.F. et al. Targeted anti-inflammatory therpeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. Transl Res 2016,167:192-203.
34. Catani A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. Ed.Springer 2000:785-793.
35. Covar R.A., Leung D.Y.M., McCornick M. et al. Risk factors associated with glucocorticosteroid-induced adverse effects in children with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2000,106:651-659.
36. Loke Y.K., Blanco P., Thavarajah M., Wilson A.M. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. PLoS one 2015,10:e0133428.
37. Goția S., Rusu T., Badiu I. et al. Efectele corticoterapiei inhalate asupra densității osoase la copii cu AB. Rev Med Chir 2005,1(109):29-35.
38. Goldberg S., Einot T., Algur N. et al. Adrenal suppresion in asthmatic children receiving low-dose inhaled budesonide: comparison between dry powder inhaled and presurized metered-dose inhaler attached to aspacer. Ann Alergy Asthma Immunol 2002,89:566-571.
39. Wolf R.L. Development of allergy. In Essential Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. Ed.McGrew Hill.Medical Publishing Division. 2004: 21-28.

Scanned with OKEN Scanner

40. Stokes Peebles R. Antileukotriene therapy in asthma. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier,2020:1584-1594.
41. Chung K.F. Leukotriene receptor antagonists and biosyntesis inhitor: potential breakthrough in asthma therapy. Eur Respir J 1995,8:1203-1208.
42. Hanania N. Airway inflammation in asthma: current and future targets and therapies. Breath 2010,6,3:245-251.
43. Zeitler M.R., Kleerup E.C., Goldon J.G. et al. Montelukast improves regional air-trapping duet o small airways obstruction in asthma. Eur Respir J 2006,27:307-315.
44. Global Strategy for Asthma. Management and Prevention. Available from: http://www.ginasthma.org 2019.
45. Bernard B., Bastien V., Vinet B. et al. Neuropsychiatric adverse drug reaction in children initiated on montelukast in real-life practice. Eur Respir J 2017,50(2).pii 1700148.
46. Wang L., Correia I., Basu S., Theoharides T.G. Ca^{2+} and phorbol ester effect on the mast cell phosphoprotein induced by cromolyn. Eur J Pharmacol 1999,37:241-249.
47. Vessal G., Sagheb M.M., Shilian S. et al. Effect of oral cromolyn sodium on CKD-associated pruritus and serum tryptase level: a double-blind placebo-controlled study. Nephrol Dial Transplant 2010,25(5):1541-1547.
48. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). Pediatrics 2001, 108:E36.
49. liu J., Lester P., Builder S. e. al. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. Biochemistry 1995,34:10474-10482.
50. MacGlasshan D.W., Bochner B.S., Adelman D.C. et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. J Immunol 1997,158:1438-1445.
51. Cassale T.B. Stokes J.R. Anti-imunglobulin E therapy. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier,2020:1460-1471.
52. Arshad S.H., Babu K.S., Holgate S.T. Anti-IgE therapy in asthma and allergy. Ed.Martin Dunitz 2001:3-63.

Scanned with OKEN Scanner

53. Boushey H.A., Fick R., Fahy J.V. Anti-IgE Antibody. In Hansel T.T., Barnes P.J. (eds). New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2001,31:201-205.
54. Bousquet J., Siergiejko Z., Swichocka E. et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asyhma. Allergy 2011,66:671-678.
55. Wang H.H., Li Y.C., Huang Y.C. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2016,138:1719-1722.el.
56. Kaplan A.P., Joseph K., Maykut R.J. et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. J Allergy Clin Immunol 2008,122:569-573.
57. Rolinck-Werninghaus C., Hamelmann E., Keil T. et al. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreased ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. Allergy 2004,59:973-979
58. Wood R.A., Kim J.S., Lindblad R. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2016, 137:1103-1110.
59. Package insert. Xolair (omalizumab), south San Francisco, Ca, Genetech updated 6/2017.
60. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controled trial. Lancet 2012,380:651-659.
61. Olani I.M., Anilkumar A.A., Newbury R.O. et al. Anti Il-5 terapy reduced mast cel land Il-9 cell numbers in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2013,131:1576-1582.
62. Schwarz C., Mûller T., Lau S. et al. Mepolizumab-a novel option for the treatment of hypereosinophilic syndrome in childhood. Pediatr Allergy immunol 2018,29:28-33.
63. Fajt M.L., Wenzel S.E. Cytokine-specific therapy in asthma. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier,2020:1472-1486.
64. Imaoka H., Campbell H., Babirad I. et al. TPI ASM8 reduces eosinophil progenitors in sputum after allergen challenge. Clin Exp Allergy 2011, 41.1740-1746.

Scanned with OKEN Scanner

65. Halken S., Larenas-Linnemann D., Roberts G. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017,28:728-745.
66. Sokolowska M., Boonplyathad T. Escribese M.M., Barber D. Allergen-specific immunotherapy: power of adjuvants and novelpredictive biomarkers. Allergy 2019,74:2061-2063.
67. Fujita H., Soyka M.B., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Clinical and translational allergy 2012,2:2.
68. van de Veen W., Stavice R., Wirz O.F. et al. Role of regulatory B cells in immune tolerance of alergens and beyond. J Allergy Clin Immunol 2016,138:634-665.
69. Lao-Araya M., Steveling E., Scadding G.W. et al. Association between specific timothy grass allergens and changes in Th1 and Th2 responsed following specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2014, 134:1076-1083.
70. Hoffmann H.J., Valobirta E., Pfaar O. et al. Novel approached and perspectives in allergen immunotherapy. Allergy 2017,72:1022-1034.
71. Radu J.R. Alergii reaginice. În Radu J.R. Imunoterapia specifică cu vaccinuri alergenice. Ed.Medicală Amalteea Bucureşti 1998:8-42.
72. Matsui E.C., Egg-Leston P.A. Immunotherapy for allergic disease. In Leung D.Y.M., Szefler S.J. Bonilla F.A. Akdis C.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and practice. Third Edition. Elsevier 2016:203-209.
73. Nelson H.S. Injection immunotherapy for inhalant alergens. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier.2020:1401-1419.
74. Cornelius C., Schöneweis K., Weber G.F. et al. Immunotherapy with preS-based gras pollen allergy vaccine BM32 induces antibody responsed protecting against hepatitis B infection. EBioMedicine 2016,11:58-67.
75. Buzan M.R., Grijincu M., Zbârcea L.E. Alergene recombinate-metode de producere şi utilitatea în diagnosticul molecular şi în imunoterapia alergenică. Alergologia 2020,1:10-15.
76. Scheiblhofer S., Thalhamer J., Weiss R. DNA and mRNA vaccination against allergies. Pediatr Allergy Immunol 2018,29:679-688.
77. Weinberger E.E., Isakovic A., Scheiblhofer S. et al. The influence of antigen targeting to sub-cellular compartments on the anti-allergic potential of a DNA vaccine. Vaccine 2013,31:6113-6121.

Scanned with OKEN Scanner

78. Pei Y., Geng S., Liu L. et al. Fel d 1-airway inflammation prevention and treatment by co-immunization vaccine via inductuin of $CD4^+CD25^-$ Foxp3+ Treg cells. Hum Vaccin Immunother. 2013,9:1019-1031.
79. Sohail Ahmed S., Elles R.W., Rappnoli R. Technologies for making new vaccines. In Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M. Plotkin's vaccines. 7thEd. Elsevier 2018:1283.
80. Kuehr J., Brauburger J., Zielen S. et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. JAMA 2001,286:2956-2967.
81. Walsh G.M. An update on biologic-based therapy in asthma. Immunotherapy 2013,5:1255-1264.
82. Bousquet J., Pfaar O., Togias A. et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. Allergy 2019,74:2087-2102.
83. Muraro A., Roberts G., Halken S. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy. Executive statement. Allergy 2018,73(4):739-743.
84. Moingeon P. Biomarkers for allergen immunotherapy: a panoromic view. Immunol Allergy Clin North Am 2016,36:161-179.
85. Nowac N., Allam J.P. Mucosal dendritic cells in allergy and immunotherapy. Allergy 2011,66(suppl.95):22-24.
86. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A. et al. Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018,73(4):765-798.
87. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy 2006,61(suppl.82):1-20.
88. Frew A.Z., Smith H.E., O'Hehir R.E. Sublingual immunotherapy for inhalant alergens. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles R.S. Middleton's allergy. Principles and practice. Elsevier.2020:1401-1415.
89. Wahn U. SLIT tablets: results of a phase III study in children. Expressions on specific immunotherapy 2008,29:8.
90. Eifan A.O., Shami M.H., Durham S.R. Long-term clinica land immunological effects of allergen immunotherapy. Curr Opin Alergy Clin Immunol 2011,11:586-593.
91. Senti G., von Moos S., Tay F. et al. Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of tree clinical trials. Allergy 2015,70:707-710.
92. Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.J. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. Allergy 1998,53(suppl.44):1-42.

Scanned with OKEN Scanner

BOLI ALERGICE LA COPIL

Scanned with OKEN Scanner

ALERGIA ALIMENTARĂ

- Alergia alimentară (AA) este o reacție adversă cu mecanism imun de răspuns la alergeni alimentari prin: IgE specifice (mediere IgE) sau celule sensibilizate specific (mediere celulară, non IgE), fie prin ambele mecanisme IgE și non IgE (mecanism mixt).
- Eso-gastro-enteropatiile eozinofilice se înscriu (cu probabilitate) între reacțiile adverse alimentare cu mecanism imun (hipersensibilitate tardivă indusă de alimente), deoarece aproximativ 70% din cazuri au istoric familial de atopie, sensibilizarea alimentară se poate dovedi, explorările imuno-histo-chimice evidențiază inflamația eozinofilică și răspund la diete de eliminare și la corticoterapie.
- Etiologia și frecvența AA se modifică cu vârsta; frecvența cea mai mare se înregistrează la sugari (5-10%) și copii mici (5%).
- Principalii parteneri în dobândirea sensibilizării și alergiei sunt atopia, particularitățile barierei fizice și imunologice digestive, alergenii (frecvenți la vârstă mică: lapte, ou, alune, grâu, soia, nuci).
- Diagnosticul, dificil cu cât vârsta este mai mică, este susținut de anamneză, efectul favorabil al dietei de eliminare, teste pentru evidențierea IgE și IgG (IgG4) specifice, test de provocare orală și alte investigații mai puțin accesibile în practica curentă.
- Exprimarea clinică cuprinde o paletă largă de manifestări în funcție de mecanismul subiacent al sensibilizării. În tabloul clinic, se înscriu simptome digestive (colici, diaree, constipație, reflux gastro-esofagian și alte simptome), asociind relativ frecvent simptome ale tractului respirator (rinită, laringită, wheezing recurent), cutanate (dermatită atopică, urticarie), oculare, ADHD; șocul anafilactic poate surveni la orice vârstă.

  Prevenția AA începe prenatal, cu măsuri generale comune cu cele ale altor boli alergice, „dietă sănătoasă" fără restricții, cu excepția gravidelor alergice, care se vor alimenta sub supravegherea alergologului.

Scanned with OKEN Scanner

- **Prevenția postnatală la copilul cu risc de alergie (asimptomatic) constă în alimentație naturală și diversificare la 16-24 săptămâni, nediferențiată de cea a copilului fără risc, pentru favorizarea dobândirii toleranței digestive. La copilul expus factorilor de risc epigenetic introducerea unui aliment din categoria celor cu alergeni majori impune prudență și este precedată de explorări alergologice.**
- **Copilul alergic aflat sub dietă de eliminare va primi substituenți ai alimentului exclus, pentru evitarea carențelor.**
- **Inducția secundară a toleranței orale pentru alergeni alimentari se poate obține prin desensibilizare (cu rezultate variabile și de scurtă durată) și imunoterapie specifică alergenului pe cale orală, sublinguală, epicutanat. Modificarea structurilor alergizante și administrarea unor adjuvanți crește eficacitatea imunoterapiei.**
- **Tratamentul medicamentos se adaptează tipului de manifestare clinică a AA și co-morbidităților.**

Terminologie adoptată pentru delimitări în patologia indusă de ingestia unui aliment (1).

SUA	EAACI/WAO
Reacție adversă alimentară	Hipersensibilitate alimentară
Intoleranță alimentară	Hipersensibilitate alimentară non-alergică
Hipersensibilitate/alergie	Alergie alimentară

Este considerat aliment orice substanță procesată, semiprocesată sau pulbere destinată pentru consum uman ca băutură sau mestecată și orice substanță care este utilizată în manufacturarea, prepararea sau „tratarea" alimentului. Nu include cosmeticele, tabacul sau substanțele utilizate numai ca medicament (Codex alimentarium citat de 2).

Hipersensibilitatea alimentară este un termen care definește reacția adversă alimentară produsă cu sau fără participarea sistemului imun. Cuprinde două categorii patogenetice: hipersensibilitate alimentară non-imună/ intoleranță alimentară și alergia alimentară (Fig.1).

Scanned with OKEN Scanner

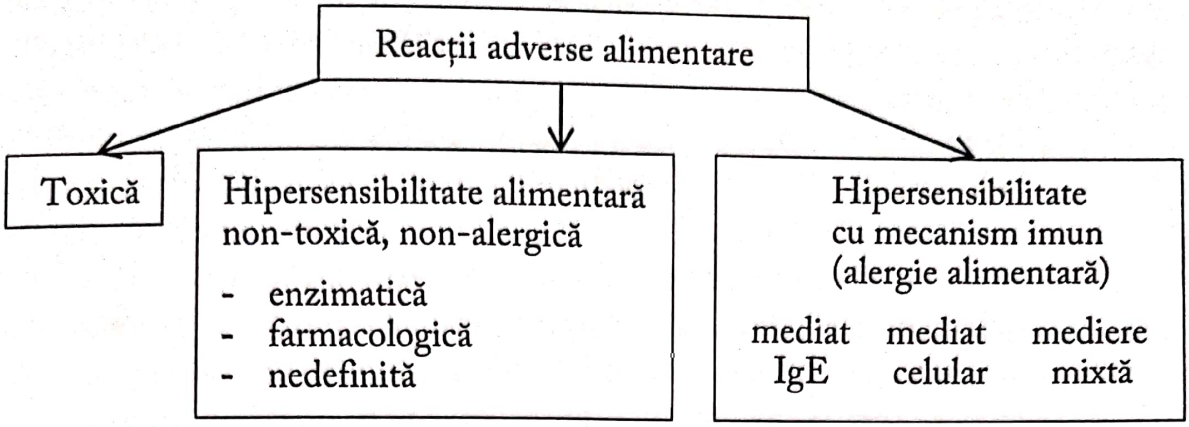


Fig. 1. Tipuri de reacții adverse alimentare

Hipersensibilitatea alimentară non-imună este o reacție non-imunologică, non-toxică și non-infecțioasă care mimează clinic adevărata AA - alergie alimentară falsă – fiind declanșată prin factori care aparțin gazdei și factori aduși de aliment (3,4).

Intoleranța alimentară este un răspuns anormal, al unor relee fiziologice, care include: idiosincrazie, perturbări metabolice, farmacologice și toxice în urma consumului unui aliment și/sau aditiv alimentar (5).

Particularități ale organismului implicate în reacții adverse alimentare:

- deficiențe enzimatice: lactaza (deficit primar sau secundar), sucraza/izomaltaza, intoleranța ereditară la fructoză, galactozemia.
- boli gastrointestinale: boli inflamatorii intestinale, sindromul colonului iritabil, pseudo-obstrucțiile, colicile.
- particularități psihologice: fobia de alimente, boli obsesive/compulsive.
- migrene

Factori aduși de aliment:

- amine biogene în exces. De exemplu histamina, eliberată prin reacție mediată IgE, este adusă de roșii, spanac, pește proaspăt sau congelat, brânza fermentată. Peștele și fructele de mare pot fi responsabile de eliberarea histaminei pe mai multe căi: reacție mediată IgE, eliberare nespecifică, sau aducând exces de histamină.

Alte substanțe cu efect farmacologic aduse de alimente: cafeina, teobromina (ciocolată și ceai), triptamina (roșii), tiramina (brânzeturi fermentate), acid benzoic din citrice (produce congestie periorală).

- toxine bacteriene, fungice (aflatoxina)
- microorganisme infectante: E.coli, S.aureus, C.perfringens, Shigella, bacil botulinic, Salmonella, Yersinia, Campylobacter, virusuri (rotavirus, enterovirus), paraziți (giardia, Akis simplex din pește).

Scanned with OKEN Scanner

- peptone din alimente proaspete, lectine din plante, contaminanți fungici care produc o eliberare anormală, non-imună de mediatori din mastocitele mucoasei digestive.

- aditivii alimentari induc reacții adverse prin mecanisme complexe:
  = coloranți (acționează fie prin mecanism mediat IgE, fie ca inhibitori de ciclooxigenază)
  = conservanți (acționează prin mecanism mediat IgE, prin inhibiția ciclooxigenazei sau prin creșterea permeabilității intestinale)
  = aromatizanți (determină reflex colinergic)
  = enzime (activează complementul) etc.

Coloranții și conservanții sunt prezenți în aproape toate preparatele comerciale și pot induce alergii cu o frecvență de 0,01%-0,23% în populația generală. La copiii atopici răspunsul alergic are o frecvență de 2-7%, aditivii acționând ca haptene (sulfiți, glutamați, colorant roșu E124). Au fost raportate alergii la coloranți notați cu E între 100-181 (E124 colorant roșu este foarte frecvent), conservanți notați cu E220-E228, glutamați notați cu E620-E625. Reacțiile mediate IgE (rare) la aditivii din alimente sau medicamente apar în cazul aditivilor derivați din alimente sau prin alergie încrucișată cu aliment. Riscul este corelat cu nivelul alergenic al proteinelor reziduale în aditiv. Pseudoalergiile provocate de aditivi apar prin: eliberare de histamină, inhibiția ciclooxigenazei, reflex colinergic, activarea complementului, creșterea permeabilității intestinale etc.

Metabisulfiții care conservă aspectul fructelor și legumelor, vinurile, produsele congelate, se găsesc și în produse care conțin lapte și stafide sau fructe confiate, în hamburgeri, produse de pescărie (congelate, conservate, pește uscat si chiar pește proaspăt). De asemenea sunt prezenți în conserve de legume și fructe, deserturi și sucuri de fructe.

Glutamații induc atât reacție de intoleranță alimentară cât și alergii mediate IgE. Sunt prezenți în stare naturală în ciuperci, roșii, porumb, fructe de mare, pește, parmezan, carne de pui sau vită. Sunt adăugați în sosuri, bulion, pulberi alimentare, preparate culinare din bucătăria chineză și vietnameză (6).

Amestecul de alergeni, aditivi și/sau alți contaminanți din alimentele procesate explică dificultatea cu care poate fi depistat adevăratul alergen implicat (adevărata alergie alimentară), sau reacția poate fi pseudo-alergică (falsă alergie alimentară). Se suprapune riscul de răspuns alergic sau pseudoalergic la aditivi adăugați în medicamente (emulsificatori/solvenți, îndulcitori, vehiculanți, stabilizatori/oxidanți, coloranți, conservanți, adjuvanți).

Diagnosticul este elaborat pe baza anamnezei și a testelor de provocare standardizate pentru urticaria cronică (asociind testul de activare a bazofilelor) și astm bronșic persistent. Testarea cutanată prick și nivelul crescut al

Scanned with OKEN Scanner

IgE serice sunt pozitive numai în alergia mediată IgE (de exemplu în cea provocată de coloranți naturali). „Patch test"-ul cutanat cu aditivi a fost recomandat pentru precizarea diagnosticului în dermatita atopică (7).

Tratamentul ideal constă în eliminarea tuturor tipurilor de alimente procesate industrial, ceea ce este foarte dificil de realizat.

Dieta de eliminare cuprinde:

- alimente permise: pâine fără conservanți, cartofi, orez, cereale neprocesate, făină din cereale, grăsimi din unt, uleiuri din plante presate la rece, lapte proaspăt și derivate proaspete, carne, pește, ouă proaspete.
- alimente interzise: chips-uri din cartofi, tăiței, alte surse de grăsime (margarina), brânzeturile prelucrate, alte forme de sursă proteică inclusiv fructele de mare.

Alergia alimentară (hipersensibilitate alimentară cu mecanism imun) reprezintă totalitatea efectelor adverse induse de aliment, produse de o reacție imunologică la unul sau mai multe din componentele constitutive (alergeni), la indivizi predispuși. Efectul clinico-biologic este reproductibil iar originea imunologică se poate dovedi sau cel puțin suspecta. AA este rezultatul răspunsului organismului la proteine alimentare prin producere de IgE specifice (mediere IgE), prin intervenția unor celule sensibilizate specific (mediere celulară/non-IgE) sau prin ambele mecanisme IgE și non-IgE (2) (Fig. 2).

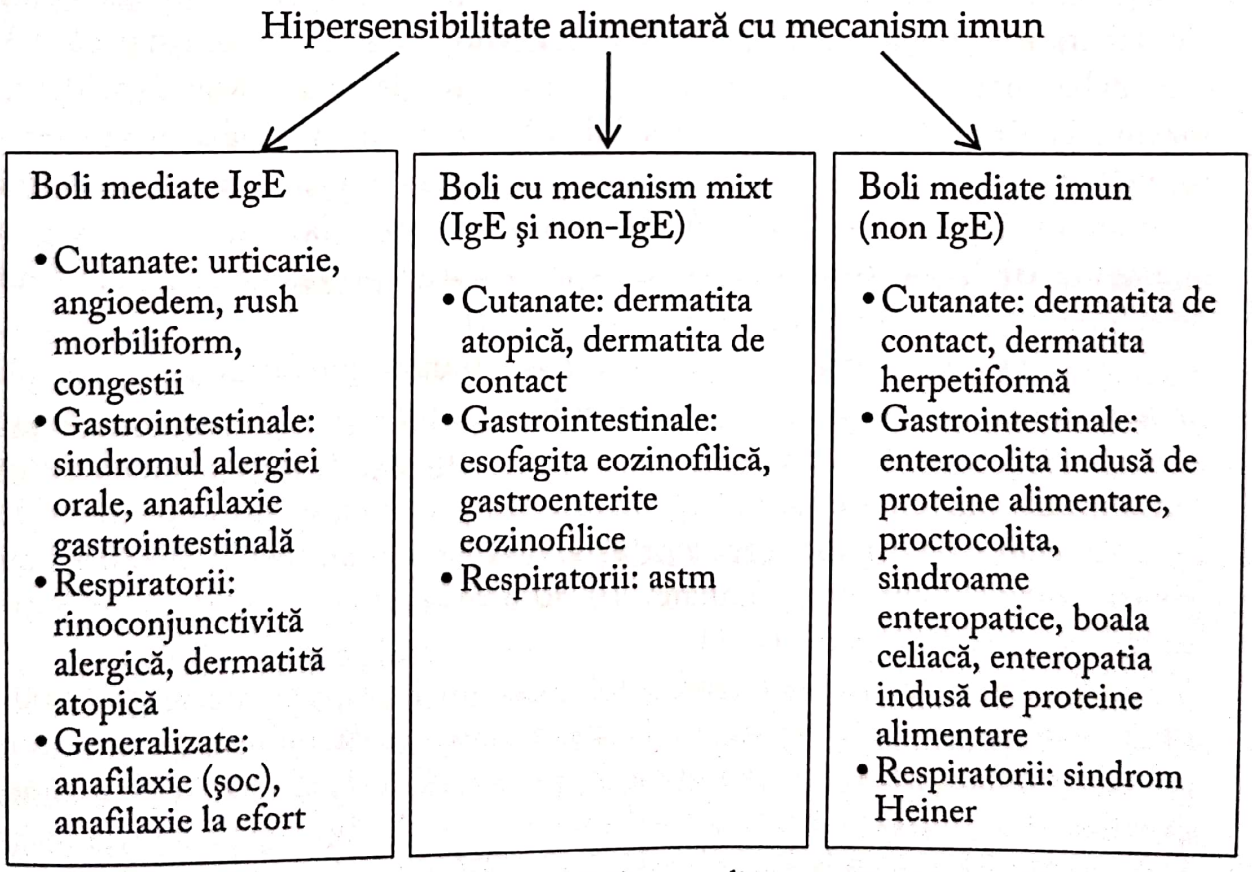


Fig. 2. Patologie indusă de hipersensibilitatea alimentatră cu mecanism imun

Scanned with OKEN Scanner

Hipersensibilitatea alimentară cu mecanism imun are cea mai mare frecvență la sugar și copilul mic dar, cei mai mulți copii devin toleranți pe măsura maturizării porților de intrare a alergenilor și, mai ales, a sistemului imun adaptativ; raportul LTh1/LTh2, în condiții normale, dobândește valoarea de la adult la vârsta de 5 ani.

EPIDEMIOLOGIE

În urmă cu 50-60 ani a fost sesizat primul val epidemic al bolilor alergice, raportările fiind dominate de AB, RA, DA. În ultimele două decade frecvența alergiei alimentare (10% în populația lumii) conturează al doilea val epidemic.

Evaluările epidemiologice sunt diferite de la o zonă geografică la alta. În SUA frecvența reacțiilor adverse alimentare este de 28%, 3-4% fiind AA; 6% dintre bolnavii cu AA sunt copii sub vârsta de 3 ani. Anafilaxia indusă de alimente a crescut de la 30/100.000/an la 50/100.000/an în decada 2001-2011 (8). Prevalența AA în Australia a crescut în ultimii 30 ani la 6-8% în totalul populației infantile, cu cea mai înaltă frecvență la sugari și preșcolari, cu toate măsurile dietetice preventive. Acest aspect a fost corelat cu una sau mai multe modificări ale mediului sau cu lipsa unor expuneri benefice, situație care induce modificări epigenetice și întrerupe releele imunologice ale dobândirii toleranței digestive (9). Sackeyfio A. (2011) a raportat că AA este dobândită, cel mai frecvent, în primul an de viață având incidența maximă la vârsta de 1 an; 20% în totalul AA la copil în Australia, comparativ cu 5-10% în Europa. În aceste valori de frecvență sunt incluse: 2,5% alergii la proteina laptelui de vacă (APLV), 1,5% alergie la ou, 1% la alune (frecvența triplându-se în ultima decadă). Valorile prevalenței globale scad de-a lungul copilăriei până la 3,5% la adult (10).

Studiul prospectiv pe un lot neselecționat cuprinzând 969 copii preluați încă de la vârsta de 12 săptămâni de gestație și explorați alergologic în etape până la vârsta de 10 ani, a evidențiat o incidență cumulativă finală a sensibilizării alimentare de 6,8%, majoritatea prin mecanism dependent de IgE. Afectarea diferitelor organe prin AA a fost aproximată la 50-80% boli gastrointestinale, 20-40% cutanate, 10-30% respiratorii, evoluția concomitentă fiind, frecvent, posibilă (11).

Meta-analiza studiilor epidemiologice din Europa în perioada 2000-2012 a evidențiat că frecvența de 17,3% a alergiei AA pentru cel puțin un aliment obținută prin auto-raportare, se reduce mult dacă se aplică explorări specifice. Diagnosticul bazat pe valori crescute ale IgE specifice serice și pozitivitatea SPT, corelații clinico-biologice și/sau probe de provocare, aso-

Scanned with OKEN Scanner

ciate cu argumente ferme din istoricul de atopie, au coborât prevalența la 2,6 sau 0,9% (grupa de vârstă 0-17 ani). A fost remarcată creșterea prevalenței AA secundare dobândită prin reacție alergică încrucișată a alergenilor alimentari cu cei inhalați (12).

Etiologia și frecvența unor alergii se modifică cu vârsta. Un amplu studiu epidemiologic recent din Japonia a estimat prevalența AA la: 5-10% sugari, 5% copii mici, 4,5% școlari (13). Dobândirea toleranței imunologice în alergia la ou și lapte apare până la vârsta de 6 ani în 70-80% cazuri, contrastând cu persistența alergiei (80-90% cazuri), uneori toată viața, la alune, nuci, pește, fructe de mare.

Creșterea evidentă a frecvenței AA, comparativ cu cea a frecvenței deviațiilor genetice, susține intervenția puternică a mediului prin factori de risc epigenetic care aparțin integral stilului de viață modern, adoptat treptat în multe zone ale lumii. Acest concept este susținut de frecvența mai mare a AA în țările dezvoltate comparativ cu cele în curs de dezvoltare și de gradul de afectare a migranților prin factorii de risc ai țării de adopție.

De-a lungul decadelor studii retro-prospective au evidențiat vulnerabilitatea vârstelor mici și au corelat riscul de AA cu reducerea unor factori protectori din mediul tradițional, amplificarea unor riscuri existente și apariția altora noi. Astfel, lista factorilor favorizanți apariției AA, la copii predispuși, cuprinde:

- scăderea frecvenței nașterilor naturale și a alimentației la sân
- abateri în diversificare
- poluarea
- reducerea expunerii la antigene bacteriene cu rol în reglarea și maturizarea sistemului imun (urbanizare, igienă excesivă)
- agresarea precoce a microbiomului (alimentația artificială, tratament cu antibiotice)
- dezechilibre nutriționale prin reducerea consumului de fructe și legume proaspete, aportul redus de vitamina D și excesul de aditivi care acționează ca haptene favorizând alergia.

ETIOPATOGENIE

Elemente de fiziologie

Prima linie de apărare a tractului gastro-intestinal (TGI) este constituită din bariera epitelială, joncțiunile interepiteliale, celulele goblet producătoare de mucus, celulele Paneth care produc și secretă peptide anti-microbiene. A doua barieră este reprezentată de țesutul limfoid asociat intestinului (GALT). GALT este cel mai mare organ limfoid al corpului conținând 70-

Scanned with OKEN Scanner

80% din totalul celulelor sistemului imun. Țesutul limfoid asociat TGI are răspunsuri complexe, diferențiate pentru o mare încărcătură antigenică (microorganisme și proteine dietetice distribuite pe o suprafață de 30 mp.). De la stomac până la rect un singur strat de celule epiteliale columnare desparte țesutul limfoid de încărcătura antigenică.

În intestinul subțire domină încărcătura cu antigeni alimentari și, pe măsura înaintării pe axul proximal-distal, crește încărcătura microbiană. În acest context sistemul imun intestinal (SII) trebuie să facă față la două solicitări conflictuale:

- să nu răspundă prin inflamație cu mecanism imun la marea cantitate de antigen (Ag). Este reglat pentru răspunsuri active fiziologice care induc și mențin toleranță față de antigeni alimentari și față de flora comensală.
- să răspundă la microorganisme patogene și alți agresori pentru a le împiedica pătrunderea prin vasta suprafață intestinală.

Principalele componente celulare ale SII (sistematizat după 14,15,16).

Leucocite intraepiteliale participante la imunitatea locală mediată celular.

Celule rezidente în lamina propria (țesut conjunctiv lax situat imediat sub celulele epiteliale): limfocite CD4, CD8, plasmocite, macrofage, celule dendritice (CD), eozinofile și celule limfoide înnăscute. Această numeroasă populație de celule imune este separată de lumenul intestinal numai prin stratul unic de celule epiteliale columnare.

Celule dendritice migratorii care preiau antigeni și pe calea vaselor limfatice îi transportă în ganglionii limfatici mezenterici. Aceștia conțin foliculi cu limfocite B și, paracortical, arii de limfocite T (LT).

Plăcile Peyer (noduli limfatici secundari) având adițional lor foliculi limfoizi izolați conținând limfocite B care răspund la stimuli bacterieni. Reprezintă componenta limfoidă cu acces direct la mediul intestinal, fiind proeminentă în lumen, între vilozități, ridicând vizibil seroasa.

Limfocite T predominant CD8, situate intraepitelial mai ales în intestinul subțire, având repertoriu oligoclonal.

Preluarea antigenilor prin mucoasa intestinală. În urma digestiei (în condiții fiziologice) rezultă o mixtură de aminoacizi, dipeptide și tripeptide care sunt absorbite diferențiat de celulele intestinale. În condiții de normalitate TGI se apără de încărcătura antigenică prin bariera non-imună și prin excludere imună cu mecanism diferențiat în funcție de starea fizică a particulelor antigenice. Numai 2% din antigenii alimentari (AgA) sunt absorbiți de intestinul matur normal.

Antigenii solubili (mai tolerogeni decât cei particulați) sunt preluați de enterocite prin endocitoză la nivelul microvilozităților, majoritatea fiind digerați în fagolisosomi. Moleculele intacte restante sunt exorcitate în spa-

Scanned with OKEN Scanner

țiul extracelular, depozitate în lamina propria de unde sunt preluate de macrofage și de celulele dendritice, ajungând în circulația limfatică și portală.

Celulele goblet reprezintă o altă cale de preluare a antigenilor solubili pe care îi predă celulelor dendritice subepiteliale.

Intervenția LT supresor (CD8) reduce global răspunsul LTh2 scăzând formarea de IgE și IgG și deci reducând riscul de hipersensibilizare.

Antigenii particulați nu străbat bariera reprezentată de glicocalix, preluarea lor fiind efectuată de celule epiteliale membranoase, specializate (celule M), situate în domul plăcilor Peyer. Celulele dendritice, bine reprezentate numeric în plăcile Peyer, procesează Ag și migrează continuu din lamina propria în ganglionii mezenterici pentru a-l prezenta limfocitelor T naive sau pentru a-l transfera limfocitelor B.

În condiții fiziologice transferul Ag particulați, dar și al bacteriilor, este efectuat și de celule mononucleare macrofage CX3CR1(+), fixe, care trimit dendrite prin spații inter-enterocitare în lumenul intestinal. Particulele preluate sunt predate celulelor dendritice mobile. Aceasta este o componentă importantă a mecanismului complex al toleranței orale.

Răspunsul imun intestinal normal față de Ag alimentari. În condiții fiziologice SII acționează selectiv: răspunde puternic la patogeni și nu răspunde la Ag alimentari (AgA) prezenți în lumen. Pierderea toleranței orale se însoțește de răspunsuri alergice față de proteine rezultate din digestia a diferite alimente (lapte de vacă, ou, alune etc.).

Fiziologic mecanismul toleranței orale este influențat de doza de antigen. *Când încărcătura antigenică este mare, LT (principalele celule efectoare) răspund prin anergie sau deleție.*

Anergia (lipsa de răspuns) rezultă din perturbarea interacțiunii CD cu LT naive în condițiile exprimării reduse a moleculelor co-stimulative pe CD. Această situație apare în insuficiența Il-2.

Deleția este procesul prin care LT devine apoptotic în urma interacțiunii cu LT killer natural a cărei apariție este favorizată de încărcătura antigenică mare.

La concentrații mici de Ag inducția toleranței este efectuată predominant de LT reglator în urma unui proces fiziologic complex care favorizează diferențierea acestui limfocit și inhibă formarea Th1, Th2, Th17. Procesul este declanșat de mediatori tolerogeni secretați de celulele epiteliale, condiție care favorizează apariția CD tolerogene. CD tolerogene interacționează cu Th3 (limfocit T reglator) activând producerea citokinei supresoare TGFβ (vezi capitolul Elemente de patogenie a inflamației alergice).

Scanned with OKEN Scanner

A fost dovedită existența mai multor tipuri de LT reglatoare: setul derivat din timus (LTreg. naturale) și LTreg. generate periferic, a căror prezență și expansiune în lamina propria s-a însoțit de toleranță intestinală.

Alți participanți în menținerea toleranței digestive (14,17):

♦ *Celula dendritică CD103* derivată din progenitor medular prezintă constitutiv un chemoreceptor CCR7 care îi asigură rezidența în ganglionul limfatic. Aici induce preferențial dezvoltarea LTreg.FoxP3$^+$ cu participarea TGFβ, a acidului retinoic și a limfocitelor B secretoare de IgA. LTreg.FoxP3$^+$ formate vor migra în lamina propria. În mediu fiziologic factori tisulari locali (GM-CSF și mucina produsă de celulele epiteliale) amplifică activitatea celulelor CD103(+).

♦ *Macrofagele*, celule fixe, localizate imediat sub suprafața epitelială în zone distincte, captează și fagocitează microbi, reprezentând o barieră intestinală care previne influxul de microbi.

♦ *Moleculele de adeziune, receptori de chemokine și liganți specifici* atrag populația limfocitară a intestinului în lamina propria și favorizează specific migrația LT reglator și a LB secretor de IgA de-a lungul mucoasei intestinului subțire și a celui gros.

♦ *Imunoglobulinele* formate local intestinal, pe lângă neutralizarea specifică a microorganismelor patogene, au și rol important în captarea AgA împreună cu celulele epiteliale. LB naive din nodulii limfoizi și din plăcile Peyer se activează prin legarea Ag, proliferează și se diferențiază în celule secretoare de anticorpi (Ac) sau în celule cu memorie. În acest proces intervin LT și CD. Concomitent este activată producerea de factori care le asigură rezidența în mucoasa intestinală.

- IgA împiedică selectiv pătrunderea Ag în plăcile Peyer. Este produsă masiv (80%) în mucoasa intestinală ca monomer (aceasta fiind și forma circulantă în plasmă) și eliberată în intestin ca polimer din 2-4 molecule legate printr-o piesă secretată de celula epitelială. Acest fragment de receptor polimeric pentru Ig are rol transportor.

Există două subclase de IgA (IgA1 și IgA2) care diferă prin rezistența la proteazele intestinale (A2 fiind mai rezistentă) (18). În lumenul intestinal IgA formează complexe imune cu Ag specifici care sunt reținute în glicocalix și distruse de enzimele marginii în perie. Pe de altă parte, IgA preia și transportă antigenul din intestin și îl leagă selectiv la un domeniu constant al celulelor M (din domul plăcilor Peyer) care îl vor preda celulelor dendritice locale. Nivelul IgA în sângele periferic nu reflectă pe cel de la nivelul mucoaselor (IgA secretat).

- receptorul specific FcRn al IgG, exprimat de celulele epiteliale, are rol dublu: de a facilita secreția IgG în lumenul intestinal și de a lega com-

Scanned with OKEN Scanner

plexul IgG-Ag alimentar pentru a preda antigenul celulelor dendritice sub-epiteliale. Experimental s-a dovedit că la nou-născut FcRn facilitează transferul elementelor imunității pasive aduse de colostru. La om acest receptor este exprimat de celulele epiteliale și la vârsta de adult. Până în prezent, rolul său în transferul componentelor imunitare din colostru rămâne controversat; este dovedit rolul în transferul imunității pasive prin placentă (Yoshida M. 2004 citat de 14).

- IgE poate fi detectată în secreția intestinală la subiecți cu AA. Există un receptor de joasă activitate pe celulele epiteliale cu rol de transportor bidirecțional.

Dieta susține semnificativ componența microbiotei intestinale și, pe de altă parte, aduce componente cu efect direct asupra SII. Exemplificări: acidul retinoic (metabolit al vitaminei A) promovează formarea LT reglator; vitamina D facilitează rezidența populației limfocitare în mucoasa intestinală și scade producția Il-17; anumiți liganți aduși de dietă favorizează mecanismele toleranței imune etc.

Dieta dezechilibrată și neadecvată vârstei are efect pro-inflamator. De exemplu grăsimile în exces alterează secreția citokinelor din celulele limfoide înnăscute care au rol important în reglarea funcției barierei epiteliale.

Interacțiunea intestin-microorganisme este vitală pentru dezvoltarea și maturizarea SII.

Flora microbiană contribuie la digestie, reglează bariera epitelială, contribuie major la maturarea sistemului imun în colaborare cu toll-like receptori (TLR2, TLR4 și TLR9), influențează metabolismul și sistemul neuro-endocrin (19).

Importanța bacteriilor benefice, denumite probiotice, a fost dovedită experimental de imunodeficiența severă care însoțește mediul intestinal germ-free și de restaurarea răspunsurilor imune prin aportul bacteriilor benefice (20).

Elemente de patogenie a hipersensibilității alimentare cu mecanism imun

Principalii parteneri în dobândirea sensibilizării și alergiei alimentare sunt: atopia (predispoziția genetică ereditară sau dobândită epigenetic), barierele intestinale (fizică, imunologică) și alergenii.

Vulnerabilitatea barierei intestinale la vârstă mică este indusă de pH-ul gastric mai puțin acid (până la 4 săptămâni), imaturitatea glicocalixului, joncțiunile dintre celulele intestinale mai laxe, deficiența temporară a activității proteolitice intestinale (până la 2 ani), deficiența temporară a IgA secretor (absentă în saliva nou-născutului, maturizarea este lentă depășind vârsta de 3 ani), valori scăzute ale IgA și IgM în secrețiile exocrine, dezvol-

Scanned with OKEN Scanner

tare progresivă a microbiomului. La aceste particularități fiziologice se adaugă contribuția statusului atopic, prematuritatea, dismicrobism, alimentația dezechilibrată, tulburări endocrine sau neuropsihice.

Alăptarea are un rol protector esențial. Laptele mamei menajează și corectează imaturitățile fiziologice ale barierei intestinale prin aport de IgA și factori de creștere, în mod treptat, adaptând compoziția la etapele de vârstă ale sugarului (21).

Copilul cu predispoziție pentru alergie se poate sensibiliza la proteinele din dieta mamei care alăptează. Patologia alergică indusă constă în dermatită atopică, colici, colită și chiar șoc anafilactic la sugar alimentat exclusiv natural. În laptele mamei au fost detectate β-lactoglobulina, ovalbumina, ovomucoid, gliadina, proteine din soia și alte proteine dietetice (22).

Sensibilizarea prenatală la alergeni alimentari există (0,3%) și trebuie luată în considerare la nou-născutul cu istoric familial de alergie bine conturat și mai ales la cel din gravida cu manifestări alergice. Fetusul atopic se poate sensibiliza prin contactul cu alergeni din lichidul amniotic (calea digestivă, respiratorie, cutanată) cât și pe cale transplacentară prin transfer mediat IgG (20).

Întârzierea dobândirii toleranței digestive și, mai ales, pierderea mecanismelor de apărare, sunt favorizate de alimentația artificială, antibioterapia precoce și repetată, tratamentul cu cortizon, excesul de substanțe cu efect iritant (ceaiuri, sucuri introduse precoce), excesul de medicamente inhibitoare ale pompei protonice (și alte medicamente), infecțiile (virale, parazitare, candidozice) și apariția unor boli inflamatorii intestinale. Aceste condiții agravează riscul de pătrundere a alergenilor.

Predispoziția genetică pentru anumite sensibilizări și alergii alimentare, a fost dovedită (exemplificări) (23,24,25):

- alergia la grâu și proteinele din lapte de vacă a fost corelată cu mutația de novo a genei KAT6A.

- a fost evidențiată relația de cauzalitate a două variante ale genei STAT6 (alele A) cu alergia persistentă la alune și proteinele din lapte de vacă, cu simptome severe, IgE serice cu valori mari și probă de provocare dublu orb pozitivă. Impactul patogenetic al variantelor STAT6 constă în stimularea diferențierii LTCD4+.

- variante cu pierderea funcției filaggrinei se asociază semnificativ cu reactivitatea alergică la alimente, în unele cazuri în absența dermatitei atopice; a fost propusă includerea acestor variante ca markeri de diagnostic ai AA mai ales când alte investigații nu susțin suspicionarea clinică. Pe de altă parte clasic a fost recunoscută calea dual a sensibilizării alimentare (orală și

Scanned with OKEN Scanner

cutanată), la copii cu dermatită atopică favorizantă pătrunderii alergenilor alimentari prin bariera cutanată afectată de deficitele genei filaggrinei.

Alterarea microbiomului

Microbiomul, amplu implicat în dezvoltarea și homeostazia sistemului imun, reglează răspunsul LTh2 prin inducția LTreg (RORrTreg) și LTh17 reducând riscul de cancer și boli alergice. Bifidobacterium longum 35624, lactobacillus rhamnosus JB-1, clostridia, bacterioides fragilis, pot induce Treg intestinal cu contribuția celulelor dendritice care se mențin active prin receptorii de recunoaștere (26).

Alterarea microbiomului și/sau creșterea permeabilității intestinale la vârsta de un an pot fi reflectate de valorile crescute ale IgA și IgG serice anti-gliadină și anti-β-lactoglobulină. Această situație s-a dovedit predictivă pentru alergie IgE la cel puțin un alergen inhalat și cel puțin un alergen alimentar la vârsta de 6 ani (27).

Preluarea alergenului la poarta de intrare digestivă prin mediere IgE sau celulară (LT) depinde de:

- natura alergenului alimentar
- expresia moleculelor co-stimulatoare CD80 sau CD86 implicate, alături de moleculele de histocompatibilitate clasa II, în predarea alergenului către LT prin interacțiune cu liganți specifici ai acestuia:
  = interacțiunea CD80/CD28 este urmată de răspuns Th1
  = interacțiunea CD86/CD28 determină răspuns Th2
- tipul celulelor dendritice activate:
  = celulele mieloide induc răspuns Th1
  = celulele mieloide/limfoide induc răspuns Th2
- mediul citokinic care influențează dezvoltarea CD: PGE2 pentru CD plasmocitoide și IFNγ pentru CD mieloide.

Mecanismele hipersensibilității alimentare mediată imunologic

Reacții mediate IgE sunt reacții de hipersensibilizare tip I, cea mai frecventă formă patogenetică de alergie alimentară la copil.

IgE, formate în faza de sensibilizare, sunt fixate pe receptori cu afinitate înaltă (FcεRI) situați pe mastocite și bazofile și FcεRII (CD23) situați pe macrofage, monocite, limfocite și trombocite.

Reîntâlnirea cu alergenul alimentar se soldează cu legarea încrucișată a acestuia la IgE, declanșând activarea celulelor purtătoare. Descărcarea prin degranulare a mediatorilor preformați (minute-2 ore) provoacă vasodilatație, contracția mușchiului neted, hipersecreție de mucus.

În 4-8 ore mediatorii nou sintetizați de mastocite și bazofile, împreună cu chemokinele și alți mediatori eliberați de celulele epiteliale, favorizează infiltrarea cu neutrofile și eozinofile. Mediul citokinic se îmbogățește cu

Scanned with OKEN Scanner

factori de activare plachetară, peroxidaze, proteina bazică majoră și proteina cationică a eozinofilului etc. În consecință se produce edemul mucoasei, tulburări de motilitate intestinală, leziuni până la distrugerea enterocitelor.

Exprimarea clinică apare în câteva minute până la 2 ore, simptomele au durată scurtă de 1-2 ore. Severitatea este variabilă de la tablou clinic moderat la anafilaxie.

În următoarele 24-48 ore citokinele și chemokinele acumulate atrag un număr mare de limfocite și monocite, inflamația îmbrăcând trăsături caracteristice persistenței și cronicizării. În expunerile repetate la alergen, factorul de stimulare al eliberării histaminei produs de celulele mononucleare interacționând cu IgE fixate agravează simptomele provocate de histamină în organele afectate de alergia alimentară (hiperreactivitate bronșică, hiperreactivitate cutanată în dermatita atopică) (28).

Exprimarea clinică este variabilă de la simptome ușoare/medii digestive, respiratorii, cutanate, până la forma severă de anafilaxie generalizată. Polisensibilizarea alimentară (mai ales față de alergeni alimentari majori) agravează frecvența și gravitatea manifestărilor clinice.

Deși sensibilizarea alimentară la sugari are o frecvență remarcabilă (peste 16% la vârsta de 12 luni), mai puțin de jumătate dintre sensibilizați prezintă manifestări cronice de alergie (29). Mulți copii rămân asimptomatici, fenotip denumit „sensibilizat-tolerant" sau „sensibilizare benignă" (30,31). Copiii din această categorie nu au prezentat diferențe față de martorii nesensibilizați în privința expunerilor la factori de risc sau protectori față de alergia alimentară, dar cei mai mulți au avut valori mai mari ale LTreg. în cordonul ombilical (32).

La copiii simptomatici a fost evidențiată dominația anumitor efectori ai răspunsului mediat IgE, diferită în structurile afectate de alergia alimentară (Buisseret O.D. și colab. 1978 citați de 33):

- în reacțiile gastrointestinale a fost remarcată creșterea PGE_2 și a $PGF_{2\alpha}$ în ser și scaun
- în astmul bronșic și dermatita atopică domină patogenetic eozinofilul.

Factori de agravare a riscului și severității reacției de hipersensibilitate alimentară: medicamente antiacide, antiinflamatoare nonsteroidiene, efortul și ingestia de alcool (ultimele două cauze agravează riscul de anafilaxie severă).

Patologie asociată cu răspunsul alergic de tip I (mediat IgE) la alergeni alimentari:

- digestivă: manifestări gastrointestinale acute, sindroame polen-aliment
- cutanată: urticarie acută asociată cu angioedem, urticarie cronică cu angioedem (situație rară)

Scanned with OKEN Scanner

- respiratorie: rinoconjunctivită alergică, bronhospasm (wheezing recurent, astm bronșic)

Aceste reacții apar cu o frecvență crescută la copilul mic (50% din cazuri în primul an de viață), dominate etiologic (90%) de proteine din lapte de vacă și soia (din formulele de lapte pentru sugari), urmate de proteine alergenice din ou, pește, alune, grâu.

Reacții cu mecanism intermediar între alergia pură mediată IgE și hipersensibilitatea mediată celular caracterizate prin infiltrat eozinofilic cu localizări heterogene în absența altor cauze de eozinofilie (34). Asocierea frecventă a istoricului familial și a manifestărilor de atopie la părinți (aproximativ 75%), efectul favorabil al dietei hipoalergenice și uneori prezența anafilaxiei în antecedente, a poziționat acest tip de sensibilizare ca alergii cu mecanism mixt, mediate IgE (prezentă la 50% cazuri) și/sau non-IgE (mecanism celular).

În această categorie Nowac-Wegrzun 2016 include (4):

- gastroenteropatiile eozinofilice: esofagita eozinofilică (cu debut la orice vârstă, inclusiv sugari), gastroenteropatia alergică eozinofilică, colicile sugarului (10-15% au mecanism alergic).
- manifestări cutanate: dermatita atopică a sugarului și copilului mic (debut sub vârsta de 5 ani).
- manifestări respiratorii: astm bronșic cu debut la orice vârstă.

Hipersensibilizarea tip II cuprinde reacții citotoxice dependente de complexe antigen-anticorp; implicația alergenilor alimentari nu este bine susținută prin dovezi, totuși a fost raportată trombocitopenie după ingestie de lapte (Caffrey E.A. și colab. 1981 citați de 33).

Hipersensibilizarea tip III este mediată de complexe imune circulante formate din IgG sau IgM și antigenul alimentar (aflat în exces), cu participarea complementului. Au fost evidențiate complexe imune conținând anticorpi de tip IgE în vasculita provocată de sensibilizarea la β-lactoglobulină. Uneori (la anumiți indivizi) complexele imune și complementul se pot depune în membrana bazală a enterocitelor și în pereții vasculari provocând leziuni ulcerative și hemoragii în stomac, duoden, colon, sigmoid și rect. Complexe imune β-lactoglobulină-Ig (A, G sau M) apar și în condiții normale, la adulți și copii, la 1-3 ore după ingestia laptelui (35).

Hipersensibilizare alimentară prin mecanism celular (tipIV) provocate prin activări ale celulelor sistemului imun înnăscut și/sau adaptativ; nu asociază anticorpi IgE specifici pentru AgA. Limfocitele T (principalele efectoare) și/sau alte celule sensibilizate (primar) specific la alergeni alimentari, răspund „întârziat" secretând citokine pro-inflamatorii. Inflamațiile induse au potențial înalt de cronicizare.

Scanned with OKEN Scanner

În categoria patogenetică boli imune non-IgE sunt înscrise:

- boli gastrointestinale
  = sindromul enterocolitei indus de proteine alimentare care afectează sugari, a fost corelat cu activarea celulelor sistemului imun înnăscut (monocite, neutrofile, NK, uneori eozinofile) și pan-activarea limfocitelor T
  = proctocolita alergică indusă de proteine alimentare (lapte de vacă, soia, laptele mamei) caracterizată prin infiltrat inflamator conținând eozinofile și polimorfonucleare neutrofile
  = enteropatia indusă de proteine alimentare (lapte, soia, ou, grâu, orez, pui, pește) cu debut la sugari
  = boala celiacă provocată de sensibilizarea la gliadină
- boli cutanate: dermatita de contact, dermatita herpetiformă
- hemosideroza pulmonară (sindrom Heiner). Patogenia este incomplet descifrată, dar a fost dovedit efectul benefic al dietei de eliminare a proteinelor din laptele de vacă. Sindromul constă în pneumonii recurente însoțite de infiltrate pulmonare, sângerări gastrointestinale, anemie hipocromă feriprivă, falimentul creșterii. Suferința pulmonară este provocată de hemosideroză.

Principalii alergeni alimentari

În Uniunea Europeană sunt considerate surse de alergeni majori următoarele alimente și aditivi: lapte, ou, grâu, soia, alune, nuci, pește, crustacee, moluște, muștar, țelină, mazăre, susan, toate gramineele care conțin gluten, bioxid de sulf și sulfiți în concentrație mai mare de 10 mg/Kg.

Alergeni alimentari de origine animală

♦ *Laptele de vacă.* Polisensibilizarea la proteinele laptelui de vacă a fost raportată la 75% din cazurile cu alergie la lapte. Toate proteinele conținute sunt alergenice chiar și cele care se găsesc în cantități foarte mici (albumina serică bovină, imunoglobuline, lactoferina).

Principalele proteine alergenice din lapte (36,37):

• Cazeina reprezintă 80% din totalul proteinelor, GM 20-24.000 Da, este termo și acido-rezistentă (mai mult decât β-lactoglobulina și α-lactalbumina); fracțiuni: α_1 (Bos d 8), α_2, β și k-cazeină

• Proteine solubile (din zer) 20% din totalul proteinelor.

• β-lactoglobulina (Bos d 5) reprezintă 10% din totalul proteinelor, este cel mai puternic alergen; nu face parte din compoziția laptelui de mamă, dar poate fi transferată din dieta maternă.

• α-lactalbumina (Bos d 4) reprezintă 4% din totalul proteinelor, prezintă epitopi comuni cu proteinele din albușul de ou.

• albumina serică (Bos d 6)

Scanned with OKEN Scanner

Proteinele din lapte de vacă reacționează încrucișat cu albumina serică bovină (carne de vită, vițel).

Pasteurizarea nu este suficientă pentru a denatura albuminele serice bovine, gama globulinele bovine si alfa lactalbumina; se presupune că pasteurizarea creşte alergenicitatea beta lactoglobulinei si probabil şi a altor proteine din laptele de vacă. Studiile experimentale si clinice sugerează că in urma digestiei beta lactoglobulinei de către pepsină si tripsină apar noi antigene.

Testarea cutanată este însoțită de un factor de eroare datorită dificultăților de izolare în stare pură a alergenilor din lapte; sensibilizarea nu se verifică totdeauna prin această metodă.

Majoritatea pacienților alergici la laptele de vacă prezintă IgE specifice serice față de alfa-lactalbumină, beta-lactoglobulină, albumină serică bovină. Negativitatea IgE nu exclude alergia la proteinele din lapte de vacă.

Similitudini moleculare ale alergenilor din laptele de vacă cu proteine din laptele altor specii favorizează reacții alergice încrucișate cu: bivoliță 96,1%, oaie 91,1%, scroafă 64,2%, iapă 62,4%, măgăriță 62,8%, cămilă 60%, lapte uman 58,4%.

Există posibilitatea obținerii unor teste cutanate pozitive la carnea de vacă la bolnavi sensibilizați la laptele de vacă (datorită alergiei încrucișate cu o frecvență de 13,20%); mulți indivizi pot însă consuma carnea de vită.

Debutul obișnuit al alergiei la proteinele din laptele de vacă se situează la vârsta 0-1 an, cu posibilitatea de rezoluție spontană până la 5 ani în 76% cazuri (37).

♦ *Laptele de capră* prezintă încărcătură osmotică mare, disproporții în conținutul de vitamine și minerale și potențial alergenic. Reacțiile alergice încrucișate între proteinele din lapte de vacă și cele din laptele de capră au o frecvență de peste 80% (4).

♦ *Oul de găină*

Gălbenuşul, considerat mai puțin alergenic decât albuşul, conține ca antigene: α-livetin (Gal d 5 – alergen major), gamaglobulina de pui şi proteine de contaminare din albuş.

Albuşul conține 23 de glicoproteine diferite: ca alergene majore prezente în ouă proaspete şi fierte, termostabile, eliberatoare de histamină, ovalbumina (Gal d 2) (14%), ovomucoidul (Gal d 1) (11%) și alte alergene: conalbumina (14%), ovotransferina (Gal d 3) (12-13%), lisosim (Gal d 4) (3,4%), imunoglobuline. Reactivitatea încrucișată cu alergeni din carnea de pui se exprimă clinic prin sindromul pasăre-ou.

Langeland în 1983 (citat de 38), studiind copiii atopici la vârsta 1-15 ani a demonstrat că sensibilizarea la ou (test cutanat pozitiv) precede sensi-

Scanned with OKEN Scanner

bilizarea la lapte şi peşte, inducând frecvent rinită alergică şi valori crescute ale IgE serice totale. Alte studii semnalează că 70% din sugarii sensibilizaţi la ou, frecvent la albuş, dezvoltă boli atopice înainte de 4 ani. Dobândirea naturală a toleranţei digestive poate apare până la vârsta de 7 ani (75%) sau mai târziu, la bolnavii polisensibilizaţi.

Copiii alergici la ouă au teste cutanate pozitive şi teste in vitro pozitive la carnea de pui, dar majoritatea pot consuma carne de pui fără reacţii adverse.

♦ *Carnea* conţine ca alergeni majori serumalbumine şi γ-globuline. Alergia la carne de porc este foarte rară; au fost raportate reacţii la preparate din carne de porc congelată.

În general, se produc false alergii (intoleranţe) la carne atunci când preparatul consumat este bogat în histamină, conţine coloranţi (eritrosina) şi/sau conservanţi. Carnea de pui conţinând α-livetin (preluat din gălbenuş) poate provoca alergie alimentară; prin reacţie încrucişată cu alergeni din pene de pasăre poate activa astmul la copiii alergici la pene (sindrom ou-pasăre).

♦ *Peştele* este o cauză foarte frecventă de AA la adulţi şi relativ frecventă la copii. Au fost dovediţi ca alergizanţi: somon, peşte alb, ştiucă, hering, sardine, delfin, macrou, peşte sabie, ton, cod, crap, peşte pisică. Sensibilizarea se poate produce la un singur soi de peşte, dar pot exista şi sensibilizări mixte. Căldura şi liofilizarea pot distruge fracţiunile alergenice - o bună preparare distruge majoritatea antigenelor alimentare din peşte. Alergia alimentară falsă poate apare după consumul de peşte alterat (bogat în histamină) sau purtător de paraziţi.

Testele cutanate si testele in vitro au specificitate redusă, diagnosticul bazându-se pe anamneză. Frecvenţa alergiei la peşte este mai mare începând cu vârsta de şcolar; evoluţia este persistentă. Alergia la peşte dobândită în mica copilărie se poate remite.

Alergenii din *crustacee şi moluşte*. Extractul de carne şi carcasa de creveţi conţine două fracţiuni antigenice din care una (Ag II) este o glicoproteină acidă stabilă la căldură. Tropomiozina din crevetele brun (glicoproteina musculara) este un alergen puternic. S-au raportat şi alergii încrucişate intre diferite soiuri de crustacee.

Alergia la melci se manifestă predominant prin simptome respiratorii.

Nu a fost raportată alergie încrucişată între crustacee, peşte şi moluşte.

Alergeni de origine vegetală

♦ *Legume şi fructe* care au fost identificate ca alergenice în Europa (în ordinea frecvenţei): alune, nuci, piersici, kiwi, roşii, morcovi, hrişcă, tapioca, fasolea boabe (raportările cele mai frecvente) urmată de mazărea verde si

Scanned with OKEN Scanner

fasolea verde. Proteinele de origine vegetală induc alergie prin monosensibilizare, polisensibilizare și reacții încrucișate cu aeroalergeni și alți alergeni alimentari. De menționat că testele cutanate pozitive şi testele pozitive in vitro sunt mai frecvent prezente decât manifestările clinice ale acestor sensibilizări. Vârsta instalării alergiei la legume este variabilă.

- alunele conțin proteine puternic antigenice de tip albumine hidrosolubile şi globuline solubile in soluție salină. S-au izolat 16 fracțiuni antigenice din care 3 sunt alergene majore Ara h1, h2, h3 (termostabile) – acestea păstrează alergenicitatea şi când alunele sunt transformate in făină, unt de alune; alergenicitatea crește prin prăjire și se reduce în uleiul de alune. Sensibilizarea se dobândește la vârsta de 1-2 ani și are o evoluție persistentă. Numai 20% vor dobândi toleranță orală în timp. Sunt posibile reacții încrucișate între variantele de alune (arahide, migdale, fistic, nuci) și cu legume (mazăre, linte).

- soia induce sensibilizare mai ales la sugari şi copiii mici. Cel mai înalt potențial antigenic îl dețin albuminele hidrosolubile (10%) și globuline solubile in soluții saline (90%). Ultracentrifugarea separă albumina, beta conglicina, glicina şi glicina agregată. Preparatele aparent bine purificate din soia mai conțin încă proteine cu potențial alergizant (uleiul de soia şi preparatele cu ulei de soia, margarina). Alergenii din soia pot avea reacții încrucișate cu alte legume și cu proteine din lapte de vacă, facilitată de permeabilitatea intestinală crescută agravată de alergie (15% dintre copiii cu alergie la proteine din lapte de vacă). În 67% cazuri alergia se remite după vârsta de 2 ani.

Soia se găsește ca alergen ascuns în preparatele de carne și produsele de patiserie. Poate provoca sensibilizări pe cale respiratorie ca particule inhalate.

- nucile sunt implicate in alergii şi reacții anafilactice mai frecvent la adulți. Se cunosc mai multe soiuri de nuci implicate in reacții anafilactice şi pot apare reacții încrucişate în cadrul aceluiași grup și cu aeroalergeni. Alergia este persistentă, remisiunile pot apare la aproximativ 9% din cazuri.

- mărul, morcovul, țelina și piersicile proaspete conțin proteine labile la căldură, de aceea mulți bolnavi le tolerează sub formă preparată. În stare proaspătă reacționează încrucișat cu polenul de mesteacăn, nuc și/sau alte fructe, exprimându-se la cei sensibilizați prin sindromul alergiei orale.

- kiwi conține 15 alergeni identificați prin CRD din care Act d 1 poate dezvolta tablou clinic ca alergen monosensibilizant dar este și marker al riscului crescut pentru dezvoltarea unor AA severe. Act d 8 (proteină PR 10) și Act d 9 (profilina) au fost incriminați în reacții încrucișate polen-fruct.

Scanned with OKEN Scanner

S-au raportat reacții încrucișate cu banana, avocado și latex. Alergia debutează la orice vârstă; durata nu este încă stabilită.

♦ *Cerealele* provoacă alergii mai ales la vârste mici. Proteinele din cereale reprezintă 70% din consumul total mondial de proteine. În ordinea consumului se înscriu – grâu, orz, ovăz, secară, orez, porumb si mei. Fracțiunile globulin si glutenil induc reacții mediate de IgE. S-a raportat reactivitate încrucişată între grâu, orz si ovăz. Inhalarea făinii la locul de muncă poate fi însoțită de rinită şi astm alergic.

Testările cutanate la alergeni din cereale au fost frecvent pozitive la mai multe cereale concomitent. In vitro s-au evidențiat 6 proteine alergizante. În Japonia alergia la orez a fost incriminată ca trigger in dermatita atopică; alergenul major este o glicoproteină similară cu componente din inhibitorul alfa amilazei din grâu. Ingineria genetică a dus la crearea unei noi variante de orez cu alergenicitate scăzută, variantă produsă prin represia sintezei proteinelor antigenice.

Nucile, alunele, oul și laptele sunt menționate frecvent (raportări din Europa) în etiologia unor reacții alergice accidentale prin contaminări (cross-contaminare) (39).

Bolnavii cu multiple alergii alimentare au cel mai mare risc pentru reacții alergice neașteptate provocate frecvent de alimente preambalate (40).

DIAGNOSTIC

Anamneza detaliată luată cu răbdare și reluată la fiecare întâlnire cu bolnavul poate fi cheia diagnosticului. Interogatoriul cuprinde aproximativ 100 de întrebări: evoluția sarcinii și depistarea existenței unor factori de risc epigenetic pre și postnatal, felul nașterii, boli ale gravidei, accentuând pe manifestările alergice, prezența alergiei în familie. De asemenea este necesară precizarea vârstei debutului manifestărilor alergice la copil, corelația cu diverse expuneri alimentare sau non-alimentare (urmărind lista factorilor de risc postnatal), infecții anterioare și/sau actuale, tratamente medicamentoase, relația cu sezonul, cu schimbarea locuinței sau a zonei geografice sau cu diverse cosmetice utilizate (4).

Ancheta alimentară va urmări obținerea unor precizări privind:

- conținutul alimentației, relația unor manifestări clinice cu unul sau mai multe alimente suspectate ca alergizante
- care era starea copilului înainte de consumul alimentului
- dacă manifestările clinice au fost asemănătoare cu cele provocate la un consum anterior al aceluiași aliment
- care a fost intervalul între ingestie și debutul simptomelor

Scanned with OKEN Scanner

• care a fost intervalul față de o altă reacție alergică (ultima)

• dacă s-a încercat o dietă de eliminare a alimentului suspectat și care a fost rezultatul. De asemenea, se va depista legătura simptomelor induse de aliment cu alți factori cunoscuți ca agravanți ai alergiei alimentare (de exemplu efortul, medicamente).

• istoricul meticulos poate descoperi o altă patologie care are simptome comune cu alergia alimentară (reacții adverse la aditivi, intoleranțe alimentare, deficite enzimatice etc.).

• alimentația nou-născutului în maternitate

• modul de alimentație în familie, la creșă, la cantină, la restaurant; obiceiuri culinare; dacă deține un jurnal alimentar.

Ancheta alimentară și consultarea jurnalului ținut de părinți sunt grevate de riscul exagerării. În general testele de precizare a diagnosticului de AA și de identificare a alergenului incriminat susțin numai 40% din reacțiile alimentare raportate de părinți.

Pentru interpretarea relatărilor medicul va avea în vedere că bolile alergice au o evoluție în crize (reacție paroxistică a unui organ țintă sensibilizat sau reacție sistemică) declanșate constant de aceleași circumstanțe (41).

Examenul clinic general evidențiază una sau mai multe din manifestările multiorganice ale alergiei.

Unele corelații se pot face încă de la prima întâlnire cu bolnavul:

• suspicionarea alergiei mediate IgE când debutul este precoce în interval de câteva minute – ore după ingestia unui anumit aliment.

• suspicionarea AA prin prezența DA (corelate frecvent)

• suspicionarea AA în anumite boli digestive (IgE negative):

- sindromul enterocolitei indusă de proteine alimentare care are un debut sever (mimând sepsis) la 2 ore după ingestie.

- colita alergică care are evoluție cronică cu scaune cu mucus și sânge.

Semne și simptome clinice orientative pentru diagnosticul AA (după Boyce J.A. și col. 2010 citat de 4).

• Cutanate

- simptome imediate: eritem, prurit, urticarie, erupție morbiliformă, angioedem

- simptome întârziate: eritem, prurit, erupție morbiliformă, angioedem, rash eczematos

• Oculare: prurit, eritem conjunctival, lăcrimare, edem periorbitar; aceste simptome pot debuta imediat sau întârziat

Scanned with OKEN Scanner

• Căi respiratorii superioare: congestie nazală, prurit, rinoree, strănut, edem laringian, răgușeală, tuse sacadată uscată; simptomele debutează imediat

• Căi respiratorii inferioare:

- simptome imediate: tuse, presiune toracică, dispnee, wheezing, tiraj intercostal, utilizarea musculaturii accesorii

- simptome întârziate: tuse, dispnee, wheezing

• Orale: angioedemul buzelor, limbii sau palatului, prurit oral, edemul limbii; aceste simptome debutează imediat

• Gastrointestinale:

- simptome imediate: greață, durere abdominală colicativă, reflux, vărsături, diaree

- simptome întârziate: greață, dureri abdominale, reflux, vărsături, diaree, hematochezie, iritabilitate și refuzul alimentației (cauze de pierdere în greutate)

• Cardiovasculare: tahicardie (uneori bradicardie, în anafilaxie), hipotensiune, vertij, leșin (pierderea conștienței); aceste simptome au debut imediat

• Contracții uterine

• Senzația de moarte iminentă

Alte afecțiuni corelate cu AA: otita medie (frecventă) secundară rinitei alergice și/sau prin inflamație alergică a urechii medii, rino-adenoidita și rino-sinuzita, tulburări de vorbire, deficit de atenție/hiper-reactivitate, perturbări ale somnului; artrită, purpură Hennoch-Schonlein (manifestări rare) (8,42).

Investigații

Teste de explorare in vitro

Dozări în scop diagnostic: IgE serice totale, IgE serice specifice alergenului, IgE specifice față de molecule alergizante (epitopi), anticorpi specifici precipitanți, triptaza alfa și beta. Teste asociate: hemograma, eozinofilia, neutrofile în spută etc., în funcție de simptomatologia bolnavului.

Dozări în scop de evaluare a rezultatului terapeutic: IgG specifice.

Dozări în scop de cercetare: autoanticorpi specifici IgE, proteina cationică a eozinofilului, amine biogene preformate (histamina) sau de novo (LTC4, PDG2), proteoglicani (heparina, condroitinsulfatul E, proteaze (kimaza și carboxipeptidaza mastocitare, catepsina G), factorul de creștere fibroblastică, citokine: TNF, interleukinele 4, 5, 6, 13 și IFNγ.

Determinarea IgE serice totale are o valoare controversată privind fidelitatea orientării către alergie; 20-30% dintre indivizi atopici au valori

Scanned with OKEN Scanner

normale. Pe de altă parte se pot înregistra valori crescute ale IgE totale într-o serie de afecțiuni non-alergice (parazitoze – frecvente la copil).

Determinarea simultană a IgE și IgG specifice serice explorează cei mai frecvenți alergeni alimentari implicați în alergiile sugarilor și copiilor. IgE specific se mai poate doza în mucoasa duodenală şi/sau materiile fecale.

Existența IgE specific în ser nu precizează sensibilizarea alergică deoarece pot exista următoarele situații:

- sensibilizare la alimentul testat, fără manifestări clinice
- reactivitate încrucişată cu alt aliment sensibilizant
- persistența IgE specific în ser, deşi clinic bolnavul a devenit tolerant

Uneori reactivul cu care se face dozarea nu detectează IgE specifice serice dacă nivelul acestora este prea redus. Studii comparative au raportat că sensibilitatea testării serologice este mai redusă decât a celei cutanate.

Concentrații serice cu valoare diagnostică decizională și predictibilitate pozitivă semnificativă ale IgE serice specifice unor alimente (unitate de măsură kU_A/L):

- albuș de ou 7 (sub vârsta de 2 ani 0,35); ovomucoid din ou fiert 10,8
- lapte de vacă 15 (sub vârsta de 1 an 5); cazeina din lapte fiert 20,2
- alte alimente: alune 14, pește 20, soia 30, grâu 26, nuci 15

Valori mai mici de 0,35 exprimă negativitatea testului (43).

Determinarea simultană a IgE specifice față de molecule alergenice individualizate (*molecular or component-resolved diagnostic tests – CRD*) în format „single" sau mai mulți alergeni purificați este o metodă modernă care descifrează mai bine profilul sensibilizărilor. Astfel, anticorpi specifici față de omega-5 gliadină și HMW-glutenin au fost corelați cu riscul de anafilaxie la efort la cei sensibilizați la grâu (44). Anticorpi față de rGlym4, alergen din laptele de soia, sunt prezenți la bolnavi cu sensibilizare la polen de mesteacăn fiind implicați în reacții alergice severe la soia (45). Testul CRD poate asigura informații adiționale în cazul rezultatelor ambigue ale PTC și dozarea clasică a IgE specifice serice față de alergeni nativi.

Atât IgE specifice serice, cât și PTC, teste utile diagnosticului de alergie mediată IgE, sunt validate științific, dar nu toate sunt standardizate. Soares-Weiser K. (2014) în urma unei meta-analize a constatat că PTC și IgE specifice serice au o putere diagnostică de 70-100% pentru alergeni majori și de 40-70% pentru cei mai mulți dintre alergenii din plante. La copii performanța diagnostică a fost dovedită pentru alergia la alune, ou, lapte, nuci, pește, fructe de mare, mai puțin pentru soia și grâu. Pentru unii alergeni alimentari au fost raportate prea puține studii la copii: morcovi, țelină, kiwi, porumb, pepene galben, carne de pui, carne de porc. Rezultatele serologice pot fi discordante de cele cutanate. Sensibilitatea testelor sero-

Scanned with OKEN Scanner

logice la vârste mici este de 70-90%, iar nivele scăzute ale IgE (sub 1 μg/l) nu pot fi detectate (2,46,47).

Alte investigații: testul de activare a bazofilelor, dozarea triptazei mastocitare în plasmă, dozarea proteinelor eozinofilului (vezi capitolul Diagnosticul bolilor alergice).

Teste de explorare in vivo

• testul cutanat prin înțepare (prick) și dozarea IgE serice totale și/sau specifice (valabile în prezența unui istoric puternic sugestiv)

• dieta de eliminare

• teste de provocare orală; standardul „de aur" este proba dublu orb controlată placebo; datorită dificultăților de aplicare este accesibilă în centre superspecializate.

• teste cu aplicabilitate practică mai redusă: patch-test, testul de activare a bazofilelor.

• teste nesusținute printr-un număr semnificativ de studii clinice și nestandardizate: dozarea IgA, IgG sau IgG4 specifice de alergen, dozarea complexelor imune, dozarea mediatorilor reacției alergice, determinarea HLA, stimulări limfocitare, termografie facială, analiza sucului gastric, provocarea endoscopică cu alergen, analiza părului, kinesiologie aplicată, analize cito-toxice, test electro-dermic, biorezonanța, iridologia (47).

Teste cutanate pentru diagnosticul AA.

Permit determinarea sensibilizării față de alergenii alimentari suspectați clinic și a alergenilor alimentari care au reactivitate încrucișată cu aero-alergeni. Pentru testarea reacțiilor alimentare mediate IgE se utilizează teste cutanate prin înțepare (prick), prin zgâriere (scratch) şi intradermice (ultimele două metode sunt mai puțin recomandate în prezent).

Reprezintă o primă etapă a diagnosticului alergologic şi sunt orientate după ancheta alergologică. Se efectuează folosind soluții standardizate cu extracte alimentare (comerciale) sau alimente proaspete.

♦ Testul cutanat prin înțepare (PTC-prick test cutanat): se folosesc extracte alimentare apoase, stabilizate cu glicerol 50% sau cu albumină serică umană. Alegerea este influențată de anamneză și de apartenența la categoria de alimentele recunoscute ca fiind mai frecvent sensibilizante în funcție de vârstă.

Standardizarea alergenilor este o condiție esențială pentru acuratețea diagnosticului. Semnificația majoră a pozitivității testului în cazul aplicării unui alergen recombinat este contrabalansată de existența multor izoforme în aliment, care pot reduce mult fidelitatea. Este recomandată testarea cu alergeni relevanți heterogeni extrași din surse naturale.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea fructelor şi legumelor îşi pierd rapid activitatea alergenică, iar alergenii lor nu sunt semnalaţi suficient în cadrul preparatelor comerciale (48). Pentru această clasă de alimente se folosesc tot mai frecvent produse proaspete sau congelate proaspete, numite native; PTC se realizează înţepând alimentul, apoi tegumentul, metodă numită *prick-prick test.* Valoarea predictivă negativă este excelentă cu extractele native, astfel că testele cutanate negative exclud AA. Un test cutanat pozitiv demonstrează o simplă sensibilizare, justificând continuarea explorărilor pentru a preciza existenţa unei veritabile AA. Extractele proaspete dau un răspuns mai intens decât cele comerciale şi au sensibilitate mult mai mare (41).

Interpretarea PTC în primul an de viaţă este încă discutabilă. În această etapă de vârstă, acurateţea predictivă este probabil de numai 80-85%, datorită particularităţilor mastocitelor cutanate (număr redus şi nivel de producere a IgE specifice scăzut) (49). Hill şi colab. au considerat că papula ≥8mm are valoare predictivă înaltă pentru diagnosticul AA (50).

Peste vârsta de 1 an, testele cutanate negative pentru majoritatea alergenilor exclud virtual AA mediată IgE în majoritatea cazurilor. Totuşi, valoarea predictivă negativă este scăzută sub vârsta de 3 ani faţă de copilul mare şi adult. Un PTC pozitiv faţă de alimente care provoacă reacţii sistemice importante este suficient pentru diagnosticul de AA.

Avantajele PTC sunt multiple: simplitatea metodei, rapiditatea execuţiei, interpretarea facilă, lipsa durerii, numărul mare de teste realizate în aceeaşi şedinţă (41).

Pentru acurateţea PTC cu alergeni alimentari sunt necesare testări duble pentru toţi alergenii folosiţi, la toţi bolnavii, dar această tehnică este dificil de realizat la sugar şi copilul mic. Compoziţia şi puterea antigenică a unui alergen variază chiar în cadrul aceleaşi surse de fabricaţie.

Standardizarea alergenilor pentru PTC diferă între fabricanţi, astfel că potenţialul diagnostic al unui extract menţionat în micrograme de alergen major pe mililitru, produs de diferiţi fabricanţi, poate fi diferit (51).

♦ Testul epicutanat (atopy patch tests - APT) – explorează hipersensibilizarea întârziată (non IgE). Meta-analiza a 41 studii privind contribuţia APT în diagnosticul AA a evidenţiat o specificitate de 86,60%, dar o sensibilitate redusă la 50,30%. Pozitivitatea testului poate exclude aplicarea probei de provocare orală care este însoţită de riscul anafilaxiei. Negativitatea nu exclude AA făcând necesară proba de provocare orală.

Pozitivitatea APT este însoţită de creşterea markerilor de activare a limfocitului T ($CD69^+$ determinat în concentratul de celule mononucleare periferice), ICAM-1 ($CD54^+$) şi $CD30^+$.

Scanned with OKEN Scanner

În AA cu manifestări digestive întârziate (sindromul enterocolitei indusă de proteine, proctocolita alergică indusă de proteine alimentare și bolile gastrointestinale cu eozinofilie) APT a avut specificitate înaltă (0,915), dar sensibilitate joasă impunând confirmarea alergiei prin probe de provocare orală (52).

Performanța testărilor cutanate în diagnosticul AA, verificate prin testul de provocare dublu-orb, controlat placebo (ou, lapte, nuci, soia, grâu, peşte), a fost evaluată ca având sensibilitate 76-98%, specificitate de numai 29-57%, dependentă de extractul alergenic folosit.

Specificitatea pentru alergeni alimentari este, în general, scăzută, şi sunt posibile reacții încrucişate între diferite grupuri de alimente (frecvent la legume).

Rezultatele negative ale testărilor cutanate (aplicând alimentele sugerate de anamneză) sunt frecvente, de aceea pozitivitatea lor este semnificativă pentru diagnostic. Dacă manifestările clinice susțin AA şi testul cutanat este negativ, se recomandă un test de provocare, cel mai fidel fiind testul dublu-orb (53).

La copii peste vârsta de 18 luni testele cutanate negative au o valoare predictivă crescută, excluzând alergia mediată IgE. Implicarea etiologică a AgA pentru care testul a fost pozitiv trebuie să fie susținută puternic de anamneză și tabloul simptomelor corelate cu ingestia alimentului.

♦ Testul intradermic are o sensibilitate crescută dar specificitate scăzută. Este preferat în testarea sensibilizării la medicamente și venin de insecte. Poate produce accident anafilactic la bolnavul predispus.

Testul labial constă în aplicarea unei picături de extract alimentar plasat pe partea internă a buzelor şi observarea semnelor locale (54). Testele de provocare labială se recomandă a fi efectuate cu alimente proaspete. Nu au fost semnalate reacții fals pozitive. Aceste teste pot fi recomandate în practica alergologică într-o manieră dublu-orb la bolnavi cu probleme psihologice. Testul se citeşte în 15 minute şi are 5 grade de pozitivitate:

1. Deplisarea buzei inferioare
2. Eritem sub-labial
3. Urticarie de contiguitate a obrazului şi bărbiei
4. Edem al buzei, rinită, lăcrimare
5. Reacție sistemică asociată cu prurit şi eczemă, tuse

Dieta de eliminare constă în eliminarea completă a unuia sau mai multor alimente fiind utilă pentru diagnostic și pentru stabilirea tratamentului dietetic individualizat al AA. Alimentele eliminate se înlocuiesc cu alimente permise asigurându-se necesarul de principii nutritive pentru creștere și dezvoltare (vezi Tratamentul alergiei alimentare).

Scanned with OKEN Scanner

Introducerea unei diete de eliminare se bazează pe suspiciunea clinică și datele din anamneză din care rezultă reproductibilitatea simptomelor la fiecare ingestie a unui anumit aliment sub forma simplă sau inclus în alimente procesate sau evoluția unor manifestări clinice cronice suspectate ca având substrat alergic. De asemenea sunt utile pentru diagnostic pozitivitatea testelor cutanate și prezența IgE serice specifice, în cazul hipersensibilizării prin mecanism IgE dependent este un test fidel de diagnostic cu condiția unei bune colaborări părinți-medic.

Într-o primă etapă (2 săptămâni) părinții vor completa un jurnal cu simptomele bolnavului sub o alimentație liberă. Se notează toate alimentele consumate, ingredientele lor, alimente care vin în contact numai cu mucoasa bucală (gumă de mestecat, bomboane) și relația ingestiei cu apariția sau agravarea unor simptome deja existente.

Durata dietei de eliminare este individualizată în funcție de forma clinică a alergiei: 7-14 zile în manifestări acute, 8 săptămâni în DA și 3 luni sau mai mult în bolile alergice gastrointestinale. În acest interval simptomele clinice trebuie să dispară; dacă se mențin, alimentul sau alimentele suspicionate nu sunt cauza bolii.

Dacă simptomele au dispărut în intervalul menționat, se reintroduce câte un singur aliment din cele eliminate, ceea ce înseamnă o probă de provocare deschisă. Dacă apar simptome de alergie acel aliment va rămâne eliminat din dietă. Lipsa de răspuns alergic la această probă de provocare, într-un interval de ore sau zile (în funcție de mecanismul patogenetic și forma clinică), încurajează menținerea în dietă a acelui aliment. Testarea toleranței pentru un al doilea aliment se face dacă primul aliment nu a provocat recădere. În caz contrar se așteaptă până la normalizarea clinică. Răspunsul clinic depinde frecvent de cantitatea de aliment ingerat; uneori cantitățile mici dintr-un aliment la care bolnavul este alergic pot să nu inducă simptome.

Alimentele permise, în cadrul dietei de eliminare, vor fi cele care nu pot fi asociate cu simptomatologia şi dau teste cutanate negative.

Exemplu de dietă de eliminare (hipo-alergenică): bolnavul poate consuma orez, porumb, fructe şi legume fierte (pere, mere, struguri, piersici, broccoli, spanac, cartofi), carne de pui şi curcan, ulei de floarea soarelui sau măsline. În selecția alimentelor permise se ține seama de datele obținute din jurnalul de alimentație (relația aliment-simptome), nevoile nutriționale corespunzător vârstei și greutății corporale dar şi de complianța copilului pentru dieta propusă.

Când se suspectează o poli-sensibilizare alimentară, se prescrie o dietă oligo-antigenică limitată la: apă de orez, hidrolizate de proteine, substituenți de lapte, lapte extensiv hidrolizat. În forme severe se introduce dietă elementală sau chiar nutriție parenterală totală.

Scanned with OKEN Scanner

Dezavantajele acestei metode sunt: riscul de anafilaxie la reintroducerea alimentului, timpul prea lung de desfăşurare (16-36 zile), lipsa unor studii controlate care să indice sensibilitatea şi specificitatea acestei metode. Rezultatele sunt variabile în funcție de tipul de manifestare a AA: în astmul bronşic şi urticarie, evicția alimentului sensibilizant este urmată de ameliorare rapidă, în dermatita atopică perioadele de ameliorare sunt mai lungi (69% după 2 luni, 80% după 6 luni şi 91% după 1 an) (41).

Aprecierea ameliorării clinice presupune o observație amănunțită. Astfel, în astmul bronşic prin sensibilizare alimentară, reintroducerea alimentului sensibilizant se poate manifesta uneori numai cu o scădere de 20% a FEV_1, aspect cu valoare diagnostică (43).

Eşecurile dietei de eliminare sunt legate de pătrunderea în dietă sub formă mascată a alimentului sensibilizant (făină de alune, condimente, arome), prepararea alimentului în recipiente contaminate, erori de etichetare, adaosuri nedeclarate de familia non-compliantă, necunoaşterea alergenului mascat, poli-sensibilizarea (2).

Valoarea diagnostică a dietei de excludere și reintroducere a fost raportată diferit de la 50% la 100% cazuri. Infecțiile, alte boli și/sau factori psihologici pot interfera cu interpretarea rezultatelor (55).

Testele de provocare alimentară orală

Provocarea orală constă în administrarea unui aliment suspicionat ca alergizant în scopul reproducerii manifestărilor clinice, departajând astfel simpla sensibilizare de autentica alergie alimentară. Indiferent de tipul probei de provocare procedura este aceeași: se elaborează un istoric detaliat, se aplică dieta de eliminare a alimentului suspectat și se reintroduce alimentul eliminat urmărindu-se o seamă de reacții clinico-biologice.

Istoricul de anafilaxie severă sau a unor manifestări ale anafilaxiei produsă de același aliment și valorile crescute ale testelor de evidențiere a IgE specifice, contraindică aplicarea în scop diagnostic a provocării orale. Exemplu: la bolnavul sensibilizat la arahide riscul de manifestare severă după provocarea orală a fost de 40% cazuri (41); evaluarea modernă a riscului este posibilă prin măsurarea IgE specifice față de Ara h2 (alergen recombinant) și a raportului IgE specifice/IgE total (56).

Consensul PRACTALL 2012 precizează indicațiile testelor de provocare orală:

- demonstrarea alergiei:
  - = când există incertitudini în istoric și în rezultatele testelor privind implicarea unui aliment sau a mai multor alimente
  - = pentru demonstrarea dozei prag de tolerabilitate

Scanned with OKEN Scanner

- demonstrarea toleranței:
  = pentru alimente care nu au fost ingerate de bolnavul alergic
  = când se suspectează o alergie încrucișată (IgE slab pozitiv pentru aliment și crescut pentru polen)
  = când se suspectează alergia non-IgE (exemplu în DA)
  = pentru a elimina o alergie
- monitorizarea tratamentului imuno-modulator (care se desfășoară în clinici de profil).

Orientări în aplicarea provocării cu alergen alimentar (date sistematizate de 57):

- testul de provocare poate fi făcut la domiciliu în cazul bolnavilor cu risc redus pentru reacții sistemice. Bolnavii cu risc crescut sau foarte crescut de anafilaxie vor fi testați prin provocare în ambulatoriu sau în clinici de alergologie care dispun de personal instruit și mijloace de intervenție în urgență.
- alimentul testat se administrează în cantități crescânde iar intervalele dintre doze se stabilesc în funcție de istoricul manifestărilor alergice: la 15-30 minute în reacțiile de tip imediat (care de obicei apar până la 2 ore de la ultima ingestie a alimentului alergizant) sau intervale mai mari în cazul reacțiilor de tip întârziat (de exemplu agravările dermatitei atopice).
- tehnicile de provocare orală (standardizate în ghiduri de diagnostic) pot fi: test deschis (bolnavul şi doctorul cunosc alergenul), simplu-orb (bolnavul nu cunoaşte alergenul, medicul îl cunoaşte), dublu-orb (nici bolnavul şi nici doctorul nu cunosc alergenul).
- în interpretarea rezultatelor se ține seama de modificările alergenicității unor alimente (ou, fructe, legume) prin preparare termică, sub influența matricei în care sunt înglobate sau prin stadiul lor de maturitate.

♦ Testul de provocare orală deschis. Răspunsul alergic prin această probă este semnificativ pentru precizarea alimentului alergizant. Testul este util mai ales la sugar și copilul mic. Absența unui răspuns alergic la proba deschisă este suficientă pentru oprirea explorărilor privind acel aliment (2). Se practică după dieta de eliminare a alimentului suspicionat.

Proteina alergenică studiată va fi inclusă în alimente cunoscute, acceptate de bolnav. Proba se desfășoară în clinică, începând cu 3 mg proteină (doza este comună pentru proteine din lapte, ou de găină, alune, nuci). La bolnavul cu risc crescut de reacții severe doza va fi mai mică. Dozele se introduc la 15-30 minute (sau mai mult în funcție de istoricul bolnavului) până se cumulează 3 g proteină pentru oricare din alimentele menționate (58) sau 5 g proteină în două zile (59). Provocarea se oprește la ultima doză care a declanșat unul sau mai multe dintre simptomele clinice de alergie (urticarie, angioedem, semne digestive, respiratorii sau cardio-vasculare).

Scanned with OKEN Scanner

Astfel de reacții pot apare la 2 ore, dar eczema atopică se poate agrava la câteva ore sau mai târziu (60).

Provocarea deschisă este utilă și pentru depistarea alergenilor ascunşi, bănuiți prin istoric (exemplu oul poate fi consumat ca ingredient în alte alimente), ca şi pentru negarea unei sensibilizări în cazul unor familii anxioase care supun copilul la diete restrictive excesive (4).

Poate fi recomandată ca screening preliminar desfășurat la domiciliu, când nivelul de suspiciune este scăzut (istoric confuz, pozitivitate redusă a PTC şi IgE specifice) şi pentru a restabili dieta normală când a fost exclus un aliment.

La sugar, apariția unei papule urticariene la contactul cu alimentul poate determina medicul să suspende proba. Pe de altă parte copilul poate rejeta alimentul în cauză (vărsătură) pentru gustul străin sau poate avea o vărsătură emoțională. În aceste cazuri se trece la probe „orb".

Valoarea probei deschise pentru predicția negativă este asemănătoare cu cea a probei dublu-orb controlată placebo. Pentru predicția pozitivă, este necesară verificarea prin provocare dublu-orb, mai ales la copiii cu polisensibilizări pentru a evita deficitele nutriționale inerente unei diete de eliminare prelungită.

♦ Proba orală simplu-orb are o aplicabilitate practică largă, reprezentând un test accesibil pentru afirmarea sau negarea unei sensibilizări alimentare. Este un test convingător pentru pacient şi medic. Pacientul nu ştie ce ingeră. Se va testa eșalonat atât alimentul suspectat, cât şi proba placebo sau ingredientele capabile să-l ascundă. Metoda de a ascunde alimentul depinde de vârsta copilului: proteina laptelui de vacă în formule hidrolizate sau soluții de aminoacizi sau în piure de cartofi, nucile pot fi ascunse în budincă, etc. Întrucât se pot produce simptome imediate, alimentul ascuns se va administra gradat o perioadă de 1-2 ore, apoi individul va fi observat alte 2-4 ore. Provocarea alimentară simplu-orb pozitivă poate confirma alergia în cazul probelor fals negative obținute prin provocarea deschisă (8).

♦ Proba dublu-orb controlată placebo (PDOCP). Considerată standardul de aur, etapa finală a diagnosticului AA, este recomandată când simptomele clinice sunt subiective, întârziate sau atipice (sindromul alergiei orale cu teste negative, sindromul de oboseală cronică, migrenă, artralgii, dureri abdominale, urticarie cronică, alergii multiple), când părinții sunt anxioși și vor „toate investigațiile".

Ghidul EAACI din 1995 indică PDOCP la bolnavul cu semne şi simptome tipice pentru alergia de tip I mediată IgE.

Proba de provocare dublu-orb controlată placebo nu este indicată la (2):

• sugarii și copiii mici cu proba de provocare deschisă negativă.

Scanned with OKEN Scanner

• prezența istoricului de anafilaxie sau reacție sistemică severă la una sau mai multe alimente specifice.

• la cazuri selecționate în care rezultatele pozitive ale testelor fac inutilă provocarea (exemplu: la copii mici cu IgE specific față de ou peste 0,35 KU_A/L până la 17,5 KU_A/L la care probabilitatea de pozitivitate a provocării depăşeşte 95%. În acest caz pragul de sensibilitate nu poate fi determinat).

• pacienții cu infecții acute, alergii sezoniere, boli atopice evolutive, nestabilizate la un nivel redus de activitate, sarcina.

• bolnavii tratați cu medicamente care interferă cu alergia (60).

Testul se realizează (respectâmd un protocol) în mediu spitalicesc, în serviciu specializat (dotat pentru urgențe), efectuat de medici şi asistente care aplică o monitorizare clinică complexă.

Testul de provocare orală dublu-orb are posibilități limitate deoarece determină alergeni puțini, nu furnizează precis date de patogenie și este însoțit de riscul reacțiilor sistemice. Interpretarea rezultatelor poate fi uneori dificilă, mai ales în cazul bolilor intestinale când sunt necesare administrări repetate şi urmărire pe mai multe zile (61).

La copil indicația testelor de provocare orală este mai restrânsă. Pentru diagnosticul alergiei la ou, arahide, peşte şi lapte (cele mai frecvente) este suficientă pozitivitatea testelor cutanate şi mai ales pozitivitatea IgE specifice serice determinate prin tehnica CAP-system. Valoarea predictivă negativă este de 85-95% (62).

Evaluarea integrității epiteliului intestinal este necesară pentru diagnosticul diferențial al alergiei alimentare cu alte suferințe cronice intestinale și/sau pentru evaluarea răspunsului în cadrul dietei de eliminare sau la testele de provocare cu alimentul alergenic suspectat. Explorările constau în endoscopie și biopsie din mucoasa intestinală, teste clasice (neincluse în ghidurile moderne de diagnostic) de studiu a permeabilității pentru molecule inerte, examenul baritat al tubului digestiv.

Explorări moleculare moderne (medicina de precizie) contribuie la conturarea fenotipurilor și endotipurilor de AA permițând individualizări ale tratamentului și evaluări prognostice corecte (63).

- scanarea genomică (GWAS) a depistat mutații și variațiuni genetice, modificări epigenetice asociate endotipului cu debut precoce: SPINK5, FoxP3, loci ai HLAD3 și HLADQ – DRB1 și DQB1 se însoțesc de risc pentru AA 19-21% (studiu populațional) (64).

- profile de bio-markeri serici corelate cu evoluția (amplu studiate în alergia la alune):

= markeri de evoluție favorabilă: valori crescute ale LTreg. și LTh1

Scanned with OKEN Scanner

= profil de markeri de rezoluție spontană a AA, determinați periodic pentru a surprinde dobândirea naturală a toleranței pentru alimentul alergizant: nivel crescut al IFNγ și TNFα concomitent cu nivel scăzut al Il-4, Il-5, Il-13, valori mici ale IgE specifice și ale dimensiunilor SPT.

= markeri ai endotipului cu evoluție persistentă: creșteri ale LTh2 și ale citokinelor LTh2 (Il-4, Il-5, Il-13, Il-19) concomitent cu valori reduse ale IFNγ și TNFα (65).

= marker de evoluție severă/anafilaxie fatală: deficitul acetilhidrolazei PAF. Creșterea marcată a valorii serice PAF se corelează 100% cu anafilaxia fatală.

- determinarea componentelor alergenilor (CRD) are valoare prognostică în AA. De exemplu valorile crescute ale IgE specifice pentru Ara h1 și Ara h8 marchează evoluția cronică a alergiei la alune; sensibilizarea la Ara h2 poate fi asociată cu sensibilizarea la Bet v 1 (din polenul de mesteacăn). Determinarea sensibilizării la profiline aprofundează diagnosticul în polisensibilizări (Hansen K.S. 2009 citat de 63)(66).

În practica curentă explorarea AA la copil este laborioasă şi costisitoare. Pentru vârstele mici (sugar şi copil sub 2 ani) diagnosticul este facilitat de:

- evaluarea corectă a riscului de sensibilizare
- alcătuirea unui jurnal alimentar
- aplicarea dietei de eliminare
- provocarea deschisă
- dozarea IgE specifice.

Peste vârsta de 2 ani se asociază cu o valoare diagnostică mai mare testarea cutanată şi probele de provocare orală.

ALERGIA ALIMENTARĂ MEDIATĂ IgE

Este cea mai frecventă formă de răspuns a sistemului imun față de alergeni alimentari la copii, favorizată de vulnerabilitatea fiziologică a barierelor mucoase, predispoziția genetică prin moșteniri ereditare și/sau polimorfisme genice dobândite epigenetic (pre, intra și postnatal) sub presiunea factorilor din mediu (vezi Elemente de patogenie a hipersensibilizării alimentare cu mecanism imun).

Sistemul imun intestinal (SII) fiind integrat și legat funcțional cu sistemul imun al mucoasei respiratorii și al tegumentului, manifestările alergice induse de aliment pot fi digestive, dar și la distanță (67).

Alergenii alimentari clasa I (ou, lapte, alune, nuci, pește, soia și grâu) sunt implicați în 90% din alergiile copilăriei, majoritatea dobândite precoce

Scanned with OKEN Scanner

(50% în primul an). Într-o ordine aproximativă a frecvenței manifestările clinice ale alergiei la proteine din lapte de vacă și soia se conturează la sugar, urmând, mai frecvent, după vârsta de 1 an, oul, alunele, peștele și grâul.

Alergenii alimentari clasa II din legume și fructe consumate crude, parțial omologi cu alergeni din polenurile unor plante (aduse în organism pe cale respiratorie), provoacă reacție alergică acută în sezonul polenurilor respective (38).

Determinarea alergenului incriminat este dificilă datorită numeroaselor alergii încrucișate între molecule din același grup de alimente sau din grupuri diferite.

Simptomele clinice ale alergiei mediate IgE sunt acute, cu localizare și gravitate variabilă (până la șoc anafilactic) (4):

- cutanate: eritem, prurit, urticarie, erupție rujeoliformă, angioedem.
- oculare: prurit și eritem conjunctival, lăcrimare, edem peri-orbitar.
- simptome ale căilor respiratorii superioare: congestie nazală, prurit, rinoree, strănut, edem laringian, răgușeală, tuse uscată chinuitoare.
- simptome ale căilor respiratorii inferioare: tuse, presiune toracică, dispnee, wheezing, tiraj intercostal, simptome de luptă respiratorie.
- orale (sindromul alergiei orale): angioedem al buzelor, limbii și/sau palatului, prurit oral.
- gastrointestinale: greață, dureri abdominale colicative, reflux, vărsături, diaree.
- cardiovasculare: tahicardie (ocazional bradicardie-în anafilaxie), hipotensiune arterială, frison, leșin.
- contracții uterine, senzație de moarte iminentă.

Debutul este acut, de la câteva minute la 2 ore.

Simptomele alergiei mediate IgE (de la urticarie până la anafilaxie) sunt strâns corelate cu momentul ingestiei alergenului cauzal. Acesta este mai greu de reperat când este ascuns într-un preparat culinar complex. Etiologia poate fi elucidată prin anchetă alimentară meticuloasă și explorări alergologice.

Anafilaxia generalizată indusă de alimente reprezintă 1/3 din totalul cazurilor spitalizate în urgență pentru simptome cu risc vital digestive, cardio-vasculare, respiratorii și neurologice. Tabloul clinic, durata și severitatea anafilaxiei alimentare sunt heterogene: simptomele cutanate și valoarea crescută a triptazei serice nu sunt constant asociate, 1/3 din cazuri au evoluție bifazică, ¼ prezintă simptome tipice durabile (2-3 zile). Decesul a fost raportat cu o frecvență de 1 din 6 bolnavi, majoritatea adolescenți și adulți cu astm bronșic (68). Alergia alimentară se înscrie cu o frecvență de 30-50% între cazurile de anafilaxie indusă de efort.

Scanned with OKEN Scanner

Valorile parametrilor imunologici (sânge periferic) în AA mediată IgE: crescute ale IgE specific de alergen, relativ variabile ale IgE care leagă epitopi, neglijabile pentru IgG_4 și IgA specifice de alergen, activitatea LTreg. neglijabilă, pozitivitatea testelor de activare a mastocitelor și bazofilelor, valori crescute ale citokinelor LTh2.

Prognosticul și evoluția alergiei mediate IgE este variabil, dependent de aliment: în alergia la proteine din lapte, ou, soia, grâu, toleranța naturală este dobândită sub vârsta de 4-5 ani, în majoritatea cazurilor, spre deosebire de evoluția persistentă al alergiei la alune, nuci, semințe, fructe de mare.

În expunerile prelungite/repetate (prin lipsa diagnosticului, non-complianța familiei sau mecanisme de autoîntreținere) desfășurarea susținută a releelor patogenetice implicate în producerea IgE întrețin și agravează inflamația alergică exprimându-se clinic prin boli alergice cu evoluție cronică: dermatita atopică și/sau astm bronșic.

Sindromul alergiei orale (SAO) este rezultatul sensibilizării secundare la alergeni alimentari omologi alergenilor din polen care au produs sensibilizarea primară.

Unele legume și fructe conțin epitopi conformaționali comuni cu diferite polenuri caracterizați prin labilitate termică și distrugere prin digestie. Din acest motiv simptomele clinice se limitează la aria oro-faringiană și constau în: prurit al limbii, gurii și/sau al faringelui, edem al buzelor, edem laringian. Uneori, după consumul acestor vegetale în stare crudă, pot apare manifestări sistemice de tip urticarie, angioedem, conjunctivită, rinoree, wheezing, dureri abdominale, crampe, vărsături, diaree sau anafilaxie.

SAO a fost raportat la 25% dintre copiii cu rinită alergică, frecvența crescând de-a lungul vieții (prin multiplicarea sensibilizării alimentare) până la 30-70% dintre adulții cu rinită alergică persistentă. Poli-sensibilizarea la polenuri crește riscul de apariție a SAO a cărui prevalență este variabilă în funcție de polenurile din anumite zone geografice (69).

Sindroamele polen-alimente (SPA) au fost delimitate clinic datorită apariției frecvente a unor manifestări sistemice care însoțesc SAO (70).

Sindromul polen de mesteacăn-fructe-legume. Alergenul major Bet v 1 din polenul de mesteacăn este cauza primară a sensibilizării; indivizii sensibilizați devin simptomatici la ingestia de fructe din familia Rosacee (măr, pară, piersică), migdale, alune, arahide și soia conținând agenți omologi. Frecvența acestui tip de alergie este crescută în ariile cu mesteacăn în care a fost raportată cea mai frecventă alergie indusă de ingestia de măr în sezonul polenului de mesteacăn (71).

Sindromul țelină-pelin-condiment. Corelat cu ingestia de morcov, pătrunjel, chimen, chimen dulce, schinduc, chimion, mărar, anason, a fost

Scanned with OKEN Scanner

raportat în arii cu mesteacăn, aceste alimente de origine vegetală având alergeni cu Bet v 1. În ariile fără mesteacăn alergia încrucișată se produce între țelină și pelin; bolnavii pot avea IgE serice specifice crescute față de țelină, atât în stare fiartă cât și crudă. Reacția la țelina preparată este indusă de profiline și determinanți carbohidrați.

Sindromul asocierii ambrozie-pepene galben-banana. Alergenul principal este profilina și, mai rar, proteina de transfer lipidic. Indivizii sensibilizați la ambrozie prezintă SAO la ingestia de banane, pepene galben, nectar, castravete, dovlecel zucchini. Indivizii care nu asociază alergie la pepene galben (alergie ambrozie-banană) au o evoluție mai severă cu simptome de astm bronșic.

Sindromul proteinelor de transfer lipidic. Sensibilizarea primară este produsă de proteinele de transfer lipidic care se găsesc în legume și fructe, fără asocierea alergiei la polen (fără simptome de rinită alergică). Sunt rezistente la preparare termică și la atacul proteolitic gastric, ceea ce explică frecvența simptomelor sistemice (inclusiv anafilaxie), mai mare decât la bolnavii care asociază alergie la polen (72). Alimentele declanșante ale alergiei sunt fructe din familia Rosacee. Indivizii afectați nu asociază alergie la polenuri.

Diagnosticul SAO și al sindroamelor polen-alimente se bazează pe istoricul simptomelor orale și sistemice influențate de variațiile sezoniere ale polenurilor. Determinarea markerilor sensibilizării specifice este mai facilă pentru alergenii din polenuri. IgE serice specifice și testul cutanat pentru identificarea alergenului alimentar pot da rezultate false (pozitive sau negative). Pozitivitatea testelor cutanate cu fructe sau legume proaspete are o corelație mai bună cu manifestările clinice, dar metoda nu este standardizată. Provocarea orală dublu-orb controlată placebo este testul fidel diagnosticului (70).

Tratamentul constă în eliminarea alimentului implicat; nu vor fi eliminați toți membrii familiei botanice la care aparține. Prepararea termică înaltă reduce alerginicitatea fructelor și legumelor în majoritatea cazurilor. Se impune informarea bolnavului/familiei privind managementul reacțiilor sistemice.

Imunoterapia specifică cu alergenii polenurilor implicate în producerea rinitei alergice reduce la peste 50% cazuri simptomele SAO. A fost recomandat consumul frecvent al fructelor implicate ca metodă de dobândire a toleranței orale și de reducere a simptomelor de alergie (73).

Scanned with OKEN Scanner

ALERGIA ALIMENTARĂ CU MECANISM MIXT IgE ȘI non-IgE (CELULAR)

În această categorie ponderea patogenetică a medierii IgE și a celei celulare (LT, Eo) este variabilă. Debutul clinic este mai „întârziat" comparativ cu cel a medierii IgE pure, fiind de peste 2 ore, frecvent după 36-46 ore. Evoluția clinică este prelungită afectând izolat sau concomitent pielea, ochii, aparatul gastrointestinal, căile respiratorii joase.

Clinic s-au conturat:

- sindromul eczemă/dermatită atopică cu evoluție de la forme ușoare la severe; sensibilizarea alimentară este prezentă în 30-40% în totalul cazurilor cu acest sindrom, având prognostic favorabil comparativ cu alte etiologii.
- astm bronșic
- boli gastrointestinale eozinofilice (esofagita alergică eozinofilică, gastroenterita eozinofilică).

Inflamația eozinofilică a tubului digestiv

Acumularea de eozinofile (Eo) în mucoasa digestivă apare într-o varietate de condiții: boli parazitare, alergii alimentare mediate IgE, boala granulomatoasă cronică, boala inflamatorie intestinală, neoplasm, boli de colagen, sindrom hiper-eozinofilic, refluxul gastroesofagian și boli primare eozinofilice. În această ultimă categorie sunt cuprinse: esofagita eozinofilică (EEo), gastrita eozinofilică, enterita eozinofilică sau combinația gastroenterită eozinofilică (GEEo) – o combinație a inflamației în diferite segmente, colita eozinofilică (CEo) (34).

Bolile primare eozinofilice cu mecanism imunologic au ca trăsătură comună infiltrarea eozinofilică a mucoasei digestive (cel puțin a unui strat). Patogenetic se înscriu pe o arie cuprinsă între alergia mediată IgE și hipersensibilizarea mediată celular. S-au acumulat (cu o frecvență variabilă) argumente în favoarea interacțiunii predispoziției genetice (10%) cu factori din mediu: istoricul familial de atopie, asocierea unei patologii atopice (70% dintre adulți și copii cu patologie eozinofilică digestivă), remisiuni obținute prin aplicarea dietei de eliminare, efectele benefice (cel puțin temporare) ale corticoterapiei și recăderea simptomelor la întâlnirea cu alergenul cauzal. Mai mult de 50% dintre cazurile cu inflamație eozinofilică digestivă nu prezintă eozinofilie sanguină, ceea ce sugerează importanța patogenetică a unui mecanism local (74).

Aceste boli pot afecta toate vârstele (frecvență populațională 1-30/100.000), mai ales băieți, dar predomină în prima parte a copilăriei, la vârsta cea mai afectată de alergii alimentare. Simptomele bolilor primare eozinofilice sunt variate, prezente și în alte boli gastrointestinale: dureri abdominale,

Scanned with OKEN Scanner

greață, vărsături, diaree, dismotilitate gastrică, disfagie, hemoragii digestive, anemie, totul provocând falimentul creșterii și absenteism școlar (75).

Examenele histopatologice au evidențiat o *localizare heterogenă a infiltratului eozinofilic*, ceea ce imprimă heterogenitate clinică (date sistematizate de 76):

- localizarea în submucoasă (tipul cel mai frecvent) însoțită de un sindrom digestiv cronic (greață, vărsături, diaree), Malabsorbție cu pierdere de proteine, falimentul creșterii, anemie feriprivă și/sau inflamatoare.
- localizare predominantă în stratul muscular care se reflectă clinic prin obstrucții intestinale (mai frecvent jejunale) recidivante.
- infiltrat eozinofilic al seroaselor cauză de ascită sau obstrucție intestinală cu agravări episodice, asimptomatic intercritic.

Esofagita eozinofilică

EEo este o boală atopică heterogenă (cei mai mulți bolnavi având manifestări atopice) provocată în majoritatea cazurilor de răspuns inflamator indus de alergeni alimentari (frecvent lapte, grâu, ou, soia) dar, nu este exclusă și intervenția aero-alergenilor.

Infiltratul inflamator esofagian cuprinde: Eo, mastocite, bazofile, LTh2, asociind în evoluție fibroză și/sau remodelări.

Boala predomină la băieți de vârstă mică, dar poate apare la toate vârstele; prevalența în populația generală a fost aproximată la 4/10.000 (77).

Ipoteza patogenetică modernă a răspunsului alergic întârziat, mediat celular, a fost sugerată de prezența limfocitelor CD8 în epiteliul scuamos esofagian, de ameliorarea clinică tardivă (1-2 săptămâni) sub dietă elementală și reapariția tardivă a simptomelor după reintroducerea alimentului alergizant. De asemenea se remarcă agravări ale unor pacienți în sezonul polenurilor (ameliorări în sezonul rece), asocierea uneori a alergiei respiratorii (RA și AB alergic). În aceste situații investigațiile pot pleda pentru mediere IgE.

Scanarea genomică a permis identificarea locusului 5q22.1 ca implicat în predispoziția pentru EEo. De asemenea au fost semnalate polimorfisme ale genelor codante pentru eotaxina-3, TSLP, filaggrina.

Bariera epiteliului esofagian este afectată de expresia scăzută a proteinei de adeziune celulară, desmoglein-1, a cărei valoare se normalizează după tratament (78).

Diagnosticul EEo

• Disfuncția esofagiană se exprimă clinic (cu debut la diverse vârste și incidență variabilă) prin simptome intermitente: regurgitații, vărsături, arsuri și dureri epigastrice (și/sau retrosternale), perturbarea somnului, scăderea apetitului, falimentul creșterii (rar), hematemeză (foarte rar). La copil EEo

Scanned with OKEN Scanner

este cea mai frecventă cauză de simptome de reflux și perturbarea alimentației.

Dismotilitatea și disfagia se instalează și se agravează cu vârsta. Disfagia cronică determină comportamente alimentare sugestive: apetit selectiv, mestecatul prelungit, înghițirea bolului alimentar cu apă sau emoliente (sosuri).

La mai mult de 50% bolnavi de vârstă mică se asociază co-morbidități alergice unice sau multiple (eczema, RA, wheezing recurent) (79).

• Investigațiile alergologice au rezultate variabile:

- testele cutanate și dozarea IgE specifice serice uneori sunt pozitive pentru alergia mediată IgE, dar valoarea negativă nu exclude alergia; patch testul uneori poate fi pozitiv.

- negativitatea testelor menționate impune diagnostic prin dietă de eliminare a celor mai frecvente alimente alergizante la copil: lapte, ou, soia și grâu. Când rezultatele nu sunt concludente, situație frecventă în formele severe, se introduce dieta elementală (formulă de aminoacizi) de preferat pe sondă naso-gastrică cu aport continuu. Ameliorarea clinică apare în aproximativ 10 zile și histologică în aproximativ 30 de zile (80).

- endoscopia superioară și biopsia sunt investigații necesare confirmării diagnosticului EEo cât și supravegherii evoluției sub tratament. Diagnosticul este confirmat de prezența unui număr egal sau mai mare de 15 Eo/câmp microscopic. Eozinofilia periferică nu are valoare diagnostică (4). Endoscopia poate evidenția prezența unor papule albe reprezentând micro-abcese eozinofilice sau, tardiv, modificarea esofagului datorită îngroșării prin proces inflamator luând aspect de inel concentric (trahealizare) (Orenstein S.R. 2000 citat de 34).

Ghidul EAACI din 2014 recomandă: „EEo va fi diagnosticată prin endoscopie superioară și 2-4 biopsii din zona proximală și distală a esofagului după ce pacientul a fost tratat cel puțin 6 săptămâni cu doză dublă de inhibitori de pompă protonică pentru a elimina eozinofilia esofagiană cauzată de boala de reflux și a exclude forma responsivă la inhibitori de pompă protonică (2).

- alte investigații utile diagnosticului și depistării complicațiilor: endosonografia (evaluează grosimea straturilor peretelui esofagian), pH-metria esofagiană, manometria esofagiană, examenul radiologic cu substanță de contrast.

• Diagnostic diferențial

- între EEo primară, EEo responsivă la inhibitori de pompă protonică și refluxul gastro-esofagian (RGE). În aceste stări patologice simptoma-

Scanned with OKEN Scanner

tologia este comună dar condițiile etiopatogenetice sunt diferite. Diferențierea se face prin:

= evoluția simptomelor: intermitentă în EEo primară și persistentă în RGE.

= pH-ul esofagian este anormal în RGE și normal în celelalte forme.

= număr Eo pe câmp microscopic normal în RGE, crescut în EEo primitivă și în cea responsivă la inhibitori de pompă protonică (în condiții normale Eo nu sunt prezente în mucoasa esofagiană).

= inhibitorii de pompă protonică ameliorează tabloul clinic în RGE și în EEo responsivă.

- alte cauze de infiltrat eozinofilic esofagian: colagenoze, imunodeficiențe primare, sindrom hipereozinofilic, boală celiacă, atrezie esofagiană, acalazie, EEo fibro-stenotică familială (77).

• Fenotipurile și endotipurile de EEo sunt conturate în funcție de: vârsta de debut, prezența atopiei, simptomele curente, investigațiile (endoscopia, imuno-histochimie, imuno-genetică, radiologie) și răspunsul la tratament. Urmărind aceste repere se evidențiază potențiale diferențe între bolnavi: *vârsta la debut* (copil mic, copil mare, adolescent, adult), *prezența simptomelor necorelate cu anatomia esofagului* (reflux, durere abdominală/toracică), *simptome corelate cu anatomia esofagului* (disfagia, prezența fibrozei sau a stricturilor), *corelația cu atopia* (80% asociază manifestări atopice multiple; 1/3 din loturile cu wheezing recurent au debut precoce al EEo). *Scorul histologic al EEo* separă fenotipurile în funcție de severitate: peste 100 Eo/câmp microscopic în forma severă; 15-30 Eo în forma ușoară. *Investigațiile imagistice* departajează fenotipurile EEo în funcție de gravitatea și extinderea leziunilor. Încadrarea bolnavului într-un anumit fenotip (și dacă este posibil într-un anumit endotip) permite un tratament individualizat.

- Lexmond W.S. 2015 conturează endotipuri ale EEo corelate cu profiluri mARN în biopsia esofagiană:

= *tip Th2 însoțit de creșterea TSLP și a sintetazei leucotrienei C4*, care răspunde frecvent la eliminarea alergenului alimentar, la nevoie tratament cu anti-TSLP și montelukast sodium

= *tip însoțit de creșterea Il-23*

= *tip însoțit de iNKT* care debutează la copii mai mici de 6 ani

= *tip mastocitar.*

La aceste patru subgrupuri etiopatogenetice pot fi identificați și alți factori de risc genetic (81).

Scanned with OKEN Scanner

- Spergel J.M. 2012 a raportat fenotipuri ale EEo după răspunsul la dietă: EEo care a răspuns la eliminarea unui singur aliment cu trăsături histologice ușoare și EEo care a necesitat eliminarea a 6 alimente (sau dietă elementală) corelată cu trăsături clinico-histologice severe și necesar de corticoterapie (82).

Tratament

În EEo , similar cu alte boli atopice la copil (atopia fiind frecventă la această vârstă), se recomandă evitarea triggerilor (alimente, polenuri), controlul inflamației (corticosteroizi, tratamente biologice), dilatații esofagiene.

- Dieta cu eliminarea alimentului sau alimentelor alergenice va fi țintită atunci când testele au adus precizări, sau empirică cu eliminarea alergenilor alimentari majori cunoscuți. În această ultimă situație rata de remisiune la copii este de 50-80% cazuri (Kagalvalla A.F. 2006 citat de 34). În formele severe rebele se aplică dietă elementală, de preferat pe tub nasogastric, completată cu aport de sucuri hipo-alergenice. Ameliorarea clinică apare după 10 zile și histologică după 30 zile. Când dieta de eliminare este țintită, durabilă, controlată endoscopic și reintroducerea alimentelor este treptată și selectivă (un aliment nou la 7 zile), se obțin remisiuni fără măsuri medicamentoase.

- Inhibitorii de pompă protonică pot ameliora simptomele clinice (în fenotipul EEo responsiv) prin reducerea RGE secundar inflamației mucoasei, fără ameliorare histologică (persistând mai mult de 15 Eo/câmp microscopic).

- Corticoterapia topică, prin înghițire, se adaptează severității simptomelor clinice, a infiltratului eozinofilic și a martorilor serici specifici. Aerosoli înghițiți cu Budesonid au indus remisiuni în 80% cazuri, iar cei cu Fluticazonă (doze mari în 4 prize pe zi) în 65% cazuri (83).

Budesonid sau Fluticazonă mixate în suspensie cu sucraloză înghițit (regim alternativ prelungit) reduc eozinofilia esofagiană dar favorizează candidoza și apar recăderi la întreruperea tratamentului. Totuși, asocierea dietei de eliminare cu cortizon (pe o cale adaptată situației), este recomandată pentru ameliorarea manifestărilor clinice severe.

Corticoterapia sistemică prelungită (4 săptămâni Metilprednisolon 1,5 mg/Kg corp/zi) a redus infiltratul eozinofilic, dar întreruperea tratamentului a fost urmată de recădere.

- Imunoterapie orală specifică alergenului alimentar

- Evidențierea semnăturii moleculare a markerilor inflamației (TSLP, leucotriena C4, Il-23, iNKT, triptaza mastocitară) aprofundează posibilitatea individualizării tratamentului prin introducerea tratamentelor biolo-

Scanned with OKEN Scanner

gice; în stadiul actual nu s-au acumulat suficiente experiențe clinice la copii care să permită introducerea acestor tratamente în ghiduri terapeutice.

Evoluția și prognosticul sunt variabile; sub dietă de eliminare, în fomele de severitate ușoară/medie, se poate obține remisiune clinică în 4-6 săptămâni. În formele severe se impune (uneori) dietă elementală asociată corticoterapiei agresive (sistemică și topică).

Gastro-enteropatii eozinofilice

Caracteristici clinice comune:

- pot debuta oricând începând cu perioada de sugar până la adolescență

- alergeni frecvenți: lapte de vacă, soia, albuș, grâu, alune. Alergeni mai puțin frecvenți: carne, porumb, orez, fructe, vegetale, pește. Sensibilizările multiple sunt frecvente. Copiii alimentați artificial cu formule de lapte sunt frecvent afectați.

- atopia este confirmată de istoricul familial pozitiv (70% cazuri) și de prezența manifestărilor personale de atopie (aproximativ 50%). Hipersensibilitatea tardivă indusă de alimente este o ipoteză patogenetică pentru care s-au acumulat argumente: frecvența valorilor crescute a IgE totale, uneori prezența IgE specifice, eozinofilia și valorile crecute ale mediatorilor eozinofilului în mucoasa tractului digestiv, răspunsul favorabil la dieta de eliminare și la corticoterapie (84).

- simptome: greață intermitentă și simptome persistente, moderate ca intensitate, constând în diaree, scaune sanghinolente, edeme (secundare hipoproteinemiei indusă de pierderea intestinală de proteine), întârzierea creșterii, ascită (rar). Nu s-a raportat anafilaxie. Simptomele pot fi uneori corelate cu sezonul prin reacții alergice încrucișate.

Localizarea anatomică a infiltratului eozinofilic nuanțează tabloul clinic.

- investigații:
  - = hematologice: anemie hipocromă feriprivă, hipoalbuminemie, eozinofilie sub 50%
  - = explorare alergologică: SPT pozitiv și IgE serice specifice față de alergeni alimentari crescute la aproximativ 50% cazuri, IgE totale normale sau crescute
  - = explorarea endoscopică și biopsia evidențiază infiltrat inflamator care este dominat de Eo (20/câmp sau mai mult) dar poate conține și mastocite, bazofile, neutrofile, LTh2. Infiltratul eozinofilic poate fi difuz, localizat submucos (subtipul cel mai frecvent), urmat ca frecvență de inflamație eozinofilică a stratului muscular (cauză de obstrucție, volvulus) sau predominant la nivelul seroa-

Scanned with OKEN Scanner

selor (cauză de ascită). Infiltratul inflamator poate avea caracter nespecific, aspect de inflamație cronică sau poate lipsi.

Diagnosticul pozitiv este precizat de endoscopia digestivă superioară și inferioară, asocierea frecventă a eozinofiliei periferice, pozitivitatea testelor de malabsorbție și modificări radiologice (neregularități ale mucoasei, îngroșarea peretelui intestinal, ulcerații, îngustări ale lumenului intestinal), caracterele inflamației determinate prin endoscopie și biopsie de mucoasă.

Diagnosticul diferențial la copil (76,85):

- esofagita eozinofilică și ascita eozinofilică.
- stenoza hipertrofică de pilor la sugar are un tablou clinic asemănător cuprinzând vărsături progresive, deshidratare, anomalii electrolitice, balonare epigastrică. Deoarece infiltratul eozinofilic este frecvent localizat în antrum gastric, înainte de intervenția chirurgicală se ține seama de prezența DA, WR, eozinofilia și istoricul familial de alergie.
- la toate vârstele se va elabora diagnostic diferențial cu apendicita acută și obstrucții ale colonului deoarece infiltrația eozinofilică a seroasei se poate complica cu distensie abdominală, ascită, perforație intestinală.
- boala celiacă, enteropatia cu pierdere de proteine indusă de laptele de vacă.
- diagnostic diferențial cu alte cauze de eozinofilie, în special cu parazitozele intestinale și sindromul hipereozinofilic (infiltratul eozinofilic afectează și alte organe).

Tratamentul prin dietă de eliminare a alimentelor alergenice majore este justificat de apartenența gastroenteropatiilor eozinofilice la bolile induse de alergeni alimentari (concept patogenetic dominant). Rezultatele favorabile sunt însă limitate la un număr redus de bolnavi. Administrarea de hidrolizate extensive de lapte este însoțită de un răspuns clinic bun în 2-3 săptămâni. În formele severe se recomandă dietă elementală asociind corticoterapie îndelungată (risc de complicații specifice cortizonului). Pentru reducerea riscurilor corticoterapiei au fost recomandați și alți agenți antiinflamatori (exemplu azathioprina) dar efectul este redus. Alte medicamente cu rezultate terapeutice variabile: cromolin sodiu oral, montelukast sodium, suplatast tosilate și recent (încă în studiu) anticorpi anti Il-5. Dieta continuă 1-2 ani; după acest interval se tatonează dobândirea toleranței prin probă de provocare și biopsie de mucoasă.

Asocierea dietei de eliminare cu medicamentele anti-inflamatoare menționate (raportate în scheme variabile) poate fi urmată de remisiunea inflamației și ameliorarea clinică (86).

Evoluția este prelungită, însoțită frecvent de recăderi. Realimentarea treptată se desfășoară la domiciliu prin colaborare părinți-medic.

Scanned with OKEN Scanner

Proctocolita eozinofilică tranzitorie a sugarului

Este cea mai frecventă cauză de sângerare rectală la sugar.

Debutul proctocolitei eozinofilice (PEo) se situează la vârsta 1-6 luni, peste 50% din bolnavi fiind alimentați natural. Sensibilizarea este urmarea transferului de alergeni din dieta maternă, predominând proteine din lapte de vacă și soia. Poli-sensibilizarea este posibilă. Absorbția alergenilor este facilitată de imaturitatea intestinală, agravată de leziuni epiteliale secundare unor gastroenterite virale. Istoricul familial de alergii digestive este pozitiv la 25% și alte manifestări atopice sunt prezente la aproximativ 25% din bolnavi.

Manifestările clinice constau în diaree cu număr crescut de scaune cu apă și mucus, sângerări rectale intermitente și apariția de fisuri anale care produc durere (agitație, țipete). Se poate asocia cu eczemă și/sau wheezing recurent. Obișnuit PEo nu afectează starea generală sau creșterea și dezvoltarea copilului, nu asociază modificări de laborator. Simptomele se remit în câteva zile sub dietă de eliminare a proteinelor din laptele de vacă și soia din alimentația mamei și a sugarului. Confirmarea diagnosticului o face proba de provocare care este însoțită de sângerare rectală apărută între 6 și 72 de ore de la ingestie, uneori însoțită de apariția dermatitei atopice (87).

Investigațiile alergologice sunt negative, uneori sunt prezente anemia și eozinofilele în scaun. Recto-sigmoidoscopia flexibilă evidențiază colită focală parcelară, eritem și friabilitate a mucoasei, ulcerații și leziuni tipice de agregate de Eo în lamina propria asociind hiperplazie limfoidă dar arhitectura criptelor este păstrată.

Diagnosticul diferențial se face cu enterocolita indusă de proteine alimentare.

Tratamentul constă în menținerea alăptării dar cu excluderea alergenilor majori din dieta mamei. În hipo sau agalactie se recomandă dietă cu hidrolizat extensiv de lapte. Sângerarea vizibilă dispare în 72 ore dar hemoragia ocultă dispare mai lent; persistența peste 4-6 săptămâni pune problema altei cauze de sângerare locală. Asistența nutrițională a mamei are ca obiectiv menținerea aportului normal de proteine și calciu.

Prognosticul PEo este favorabil la sugar majoritatea dobândind toleranță pentru lapte între 1 și 3 ani, mai ales la copilul alimentat natural. La copilul mai mare depistarea alergenilor alimentari cauzali este dificilă, ceea ce favorizează evoluția cronică și recăderile. Uneori se impune tratament medicamentos cu gluco-corticoizi și/sau aminosalicilați (88).

Scanned with OKEN Scanner

BOLI ALERGICE DIGESTIVE PRIN HIPERSENSIBILIZARE ALIMENTARĂ NON IgE

Acest tip de răspuns alergic grupează: proctocolita indusă de proteine alimentare (fenotip distinct de PEo tranzitorie a sugarului alăptat), sindromul enterocolitei indusă de proteine alimentare, enteropatia prin proteine dietetice și enteropatia prin sensibilizare la gluten (sprue celiac). Semnele clinice ale alergiei non-IgE apar la câteva ore sau după câteva zile de la expunere (răspuns imun întârziat). Această categorie de boli evoluează cronic, ca rezultat al expunerilor repetate la alergen, cu simptome clinice suprapuse dar și trăsături clinico-evolutive particulare pentru fiecare entitate. Debutul se situează majoritar la vârstă mică și remisiunile apar în cursul copilăriei, cu excepția sprue celiac.

În „EAACI position paper" 2019 au fost sistematizate manifestările gastro-intestinale ale alergiilor non-IgE la copilul alimentat natural. Frecvența lor este evaluată la 1% în UE și 2,4% în UK (1,7% determinate de proteine din lapte de vacă). Frecvența poate fi mai mare dacă luăm în considerare manifestări ca reflux, constipație, colici (fără afectarea creșterii), care rămân neraportate. În categoria manifestărilor digestive prin mediere non-IgE sunt introduse (89):

- sindromul enterocolitei indusă de proteine alimentare:
  = forma acută manifestată prin vărsături la 1-4 ore după ingestie, paloare, letargie, hipovolemie, hipotensiune, diaree
  = forma cronică, intermitentă, manifestată prin vărsături și diaree progresive, falimentul creșterii
- proctocolita alergică indusă de proteine alimentare caracterizată prin scaune cu sânge, eliminare dureroasă a gazelor intestinale, fisuri anale
- esofagita eozinofilică manifestată prin vărsături intermitente, disconfort abdominal, dificultăți în alimentație
- constipația indusă de proteine alimentare cu scaune de consistență normală dar rare
- pasajul dureros al conținutului gastric în esofag manifestat sau nu prin regurgitații și vărsături
- enteropatia indusă de proteine alimentare manifestată prin falimentul creșterii, diaree, dureri abdominale, hipoalbuminemie

Proctocolita indusă de proteine alimentare

Debutează precoce la vârsta 1-6 luni (medie 60 zile) prin apariția de scaune cu mucus și sânge la un copil dezvoltat normal și, frecvent, alimentat natural (60% cazuri).

Scanned with OKEN Scanner

Patogenetic a fost incriminată sensibilizarea la proteine alimentare din lapte de vacă și soia (frecvent), ou, porumb, ciocolată (mai rar) și în 40% cazuri sensibilizare mixtă frecvent la proteine din lapte și soia. Alergenii din aceste alimente pot fi detectați în laptele mamei multe ore sau zile după ingestie, provocând sensibilizare la copilul predispus. A fost sugerat existența unui mecanism de sensibilizare prin complexe imune din laptele matern formate din antigeni transferați și IgA care activează eozinofile și induc inflamație în colonul distal (90). La copilul alimentat cu formule extensiv hidrolizate sau hipoalergenice această patologie este rară. Istoricul familial de atopie a fost raportat la 25% cazuri și manifestările personale de atopie (dermatita atopică, urticarie) la 22% (91).

Diagnostic

În tabloul clinic în afara sângerărilor moderate în scaun (uneori confundate cu fisuri anale) nu se asociază alte simptome digestive sau generale. Rar, se poate însoți de balonare, mucus în scaun, colici, anemie, hipoalbuminemie și eozinofilie ușoare. Testele alergologice sunt negative. Răspunsul clinic favorabil și rapid (3 zile) sub dieta de eliminare aplicată mamei, confirmă diagnosticul.

Endoscopia a evidențiat inflamație pe colonul inferior, în general limitată la rect, caracterizată prin zone eritematoase, pierderi de vascularizație și friabilitate. Examenul microscopic poate avea aspect variabil. Ravelli A. 2008 a raportat la 14/22 cazuri creșterea numărului de Eo la 5-20/câmp sau abcese eozinofilice în criptele epiteliale, în muscularis mucosa și lamina propria asociate sau nu cu formare de granuloame (hiperplazie limfonodulară). În alte cazuri aspectul a fost de colită nespecifică sau colonoscopia a fost negativă (92).

Tratamentul constă în măsuri dietetice. Eliminarea alergenilor din dieta mamei rezolvă majoritatea cazurilor, dar persistența sângerării în pofida măsurilor restrictive impune trecerea la o dietă artificială cu hidrolizate extensive și reevaluarea cazului (93). La copilul alimentat artificial în prezența scaunelor cu mucus și sânge (mai ales la cei cu atopie dovedită) se introduce alimentație cu hidrolizate extensive și în funcție de răspunsul la această măsură și severitatea manifestărilor clinice, se trece la formule cu aminoacizi.

Evoluție și prognostic. În majoritatea cazurilor boala dispare până la vârsta de 9-12 luni și copilul poate fi realimentat gradat crescând rația la fiecare două săptămâni până la cantitatea necesară vârstei. Nu întotdeauna dieta de eliminare a proteinelor din laptele de vacă a scurtat durata sângerării. Dar, această dietă se aplică la toți bolnavii cu sângerare rectală. Persistența inflamației în colonul distal asociată cu dermatită atopică, la

Scanned with OKEN Scanner

vârsta de 1 an, confirmă persistența alergiei la proteinele din lapte de vacă (91,94).

Sindromul enterocolitei indusă prin proteine alimentare

Debutează la vârstă mică (1 zi – 1 an) cu o simptomatologie care mimează o stare septică la sugarul alimentat artificial; istoricul familial este pozitiv pentru atopie (40-70%) și/sau prezintă manifestări atopice (30%). *Este singura AA non-IgE clasificată ca „imediată" având debutul la 3-6 ore după ingestia alergenului.*

Patogenie. Alergenii incriminați, transferați în lapte din alimentația maternă sau primiți prin diversificare sunt, mai frecvent, proteine din lapte de vacă, grâu și soia și, mai rar, carne de pui, curcan, pește, orez, ovăz, mazăre, fructe de mare.

Inflamația intestinală (intestin subțire și colon) are o patogenie incomplet descifrată; a fost propusă ipoteza unui proces inflamator cu mecanism imun local. Existența inflamației duce la creșterea valorilor sanguine ale PMN, CRP, LDH, TGO, Il-6 și scăderea eritrocitelor în primele 6 ore de la debut (95). Participarea limfocitului Th2, mai ales a citokinei TNFα, a fost sugerată de valorile crescute în țesutul din biopsia duodenală; sunt însoțite de atrofie vilozitară. Se asociază deficitul receptorului II al TGF-beta1 (citokină protectoare a barierei intestinale care împiedică penetrarea alergenilor) (96,97). Asocierea posibilă, în evoluție, a markerilor inflamației cu mediere IgE indică un context patogenetic mixt care sugerează revizuirea încadrării EPIES fie ca boală unică, fie ca un sindrom care exprimă mecanisme diferite (95).

Diagnostic

Tabloul clinic sever de debut cuprinde vărsături, diaree, stare de letargie însoțite de deshidratare, hipotensiune arterială, absența simptomelor cutanate și respiratorii. Asociază acidoză, leucocitoză, trombocitoză, methemoglobinemie. În forma clinică foarte severă vărsăturile incoercibile, episoadele de diaree apoasă/sanghinolentă induc deshidratare și cianoză, aspectul fiind asemănător cu cel din sepsis; poate fi prezentă febra. Persistența alergenului în alimentație este însoțită de simptome cronice constând în diaree apoasă cu striuri de sânge, tulburări de creștere, hipoalbuminemie, anemie. Inflamația colonului și alergia la proteine din laptele de vacă poate depăși vârsta de 1 an; asociază dermatită atopică.

Simptomele cedează la eliminarea alergenului cauzal, dar reexpunerea se însoțește de tabloul clinico-biologic acut cu debut în 1-3 ore.

Investigații alergologice. Testele cutanate și imunoglobulinele specifice serice sunt negative, IgE totale în limite normale, fără eozinofilie periferică. Testele de provocare pot fi urmate de reacții severe, inclusiv șoc, situație

Scanned with OKEN Scanner

generată de convertirea către mecanismul IgE dependent (4-30% cazuri). Proba de provocare va respecta un protocol în care proteina testată se administrează în cantități mici (0,15-0,6 g/Kg greutate corporală deoarece se însoțește de activarea markerilor serologici și imunohistopatologici. Prezența anticorpilor IgE specifici pentru lapte se corelează cu persistența mai îndelungată a acestui sindrom (98).

Endoscopia evidențiază leziuni inflamatorii, infiltratul celular fiind dominat de Eo.

Tratamentul constă în reechilibrarea hidro-electrolitică și acido-bazică continuată cu nutriție parenterală, apoi parenteral-orală cu eliminarea proteinelor cauzale. 80% răspund la hidrolizat de cazeină cu ameliorarea simptomelor în 3-10 zile.

În evoluție 60% dobândesc toleranță pentru laptele de vacă și 25% pentru proteinele din soia până la vârsta de 2 ani (99). Sindromul enterocolitei indusă de proteine alimentare poate persista peste vârsta de 6 ani, până la adult. Adulții cu acest risc sunt cei care au răspunsuri alergice și la alte alimente, mai frecvent la fructe de mare (100,101).

Enteropatia prin proteine dietetice

Debutează la vârsta 2-24 luni în funcție de expunerea dietetică la alergeni (lapte de vacă, soia, ou, grâu); sensibilizările multiple sunt rare. Istoricul familial de atopie rămâne negativ, iar manifestările personale de atopie sunt rare (20%).

Diagnostic

Trăsăturile clinice aparțin sindroamelor de malabsorbție: diaree cronică, vărsături, insuficiența creșterii, distensie abdominală, inapetență, edeme.

Investigațiile evidențiază pierdere de proteine în scaun, hipoproteinemie, anemie. Testările alergologice sunt negative și eozinofilia periferică în limite normale.

Endoscopia și biopsia intestinală nu evidențiază modificări, poate fi prezent un infiltrat eozinofilic minor.

Multe din trăsăturile clinico-biologice se aseamănă celor din gastroenteropatia eozinofilică (102).

Tratamentul constă în dieta de eliminare a alergenilor care este urmată de remisiunea simptomelor în 1-3 săptămâni. Acest tratament se menține timp de 1-2 ani, după care se aplică o probă de provocare.

Evoluția celor mai multe cazuri este către remisiune în interval de 2-3 ani (91).

Frecvența acestei variante de enteropatie a scăzut în ultimii ani în țări unde a fost promovată alimentația naturală (Finlanda, Spania), și, posibil, grație calității superioare a formulelor de lapte adaptate pentru sugari (94).

Scanned with OKEN Scanner

Enteropatia prin sensibilizare la gluten

Definită și ca sprue celiac afectează aproximativ 1% din populație, este mult mai frecventă la cei care trăiesc la 35^0-40^0 latitudine nordică, față de cei sub 35^0, independent de rasă, etnie, statut socio-economic, index de masă corporală (103). Este o enteropatie severă a intestinului subțire indusă de o reacție alergică mediată celular, la o fracțiune a glutenului din grâu, secară, orz, ovăz.

Momentul debutului este corelat cu introducerea cerealelor în dietă, fie prea devreme, sub vârsta de 4 luni, cu risc crescut pentru celiakie, fie tardiv, peste vârsta de 6 luni, cu risc pentru celiakie și alergie la grâu.

Patogenie

Deaminarea peptidelor din gluten sub acțiunea transglutaminazelor tisulare dezvelește epitopi care leagă eficient moleculele HLA-DQ2 și HLA-DQ8 (favorizante ale evoluției concomitente a unor boli autoimune și a deficitului de IgA) situate pe celulele prezentatoare de antigen și sunt recunoscute de limfocitele T, declanșându-se procesul de sensibilizare. Cei mai mulți bolnavi formează IgA anti-gliadină și anti-transglutaminaze (autoimunitate); importanța patogenetică a acestor autoanticorpi este controversată (104). Ingestia de gluten întreține sinteza de IgA specifici și sinteză de IgG cu specificitate pentru mulți alergeni alimentari a căror absorbție este facilitată de leziunea intestinală.

Diagnostic

Tabloul clinic poate evolua de la un aspect silențios până la forma severă a unui sindrom de malabsorbție cu diaree cronică cu steatoree, falimentul creșterii, anemie, hipotrofie și hipotonie musculară. Alte simptome care pot evolua ca tablouri clinice mono sau paucisimptomatice sau ca manifestări polisimptomatice: dureri abdominale, diaree sau constipație, vărsături, dureri osoase, osteoporoză, ulcere orale, migrenă, epilepsie.

Evoluția subclinică întârzie diagnosticul până la vârsta de adult, când se poate complica cu limfom intestinal cu celule T.

În celiakie se poate asocia dermatita herpetiformă caracterizată prin papule eritematoase și/sau vezicule pruriginoase pe fețele de extensie (coate, genunchi), dar și pe față, obraji, gât și trunchi. Este o dermatită care răspunde la excluderea glutenului din dietă.

Investigații imunologice: determinarea anticorpilor IgA anti-gliadină și a IgA anti-endomisium care au o sensibilitate diagnostică de 85-98% și o specificitate de 94-100%, valoare predictivă pozitivă de 91-100% și negativă de 80-98%; după vârsta de 2 ani se asociază dozarea anticorpilor anti-transaminază tisulară. De asemenea este necesară determinarea susceptibilității HLA.

Scanned with OKEN Scanner

Endoscopia și biopsia de intestin subțire evidențiază consecințele conflictului imun care constau în atrofie totală vilozitară (pierdere excesivă de suprafață absortivă), infiltrat celular extensiv și hiperplazia criptelor (105).

Tratamentul constă în eliminarea glutenului din alimente sau produse cosmetice, recuperare nutrițională, corectarea carențelor.

Evoluție și prognostic. Eliminarea îndelungată (uneori toată viața) a glutenului duce la ștergerea procesului inflamator, normalizarea histologică a mucoasei și remisiunea sindromului de Malabsorbție (în 6-12 luni), copilul având ulterior o dezvoltare normală. Reintroducerea glutenului se face dirijat după scheme ale ghidurilor internaționale moderne.

La vârsta de adult prognosticul este întunecat de riscul malignizării.

Diagnosticul diferențial al sindroamelor gastro-intestinale produse de reacții imune mediate celular induse de proteine alimentare

Este laborios și dificil cuprinzând:

- diferențierea între entitățile induse de reacția imună mediată celular datorită suprapunerilor simptomatice; de asemenea excluderea gastro-enteropatiilor produse prin alte tipuri de răspuns imun la alergeni alimentari.
- diferențierea de manifestările digestive din sindroamele de imunodeficiență.
- excluderea altor reacții adverse alimentare:
  = intoleranțe prin particularități ale organismului (exemplu: deficitul de lactază).
  = reacții adverse toxice
- excluderea unor boli non-imune în care se găsesc simptome sau asocieri simptomatice comune cu cele imune (impunând o paletă largă de explorări): infecții, modificări anatomice (stenoza hipertrofică de pilor, fisuri anale, limfangiectazie, boala Hirschsprung, invaginație, reflux gastro-esofagian), boli metabolice, malignități.

Anamneza, investigațiile și contextul clinic general furnizează date care sunt ordonate în ghiduri de diagnostic.

Sicherer S.H. și Nowak-Wegrzyn A. în anul 2016 au propus următorii pași de diagnostic (94):

• suspicionarea unei boli corelate cu alimentația
- relația temporală cu alergenul alimentar suspicionat
- excluderea bolilor anatomice sau metabolice
- excluderea bolilor infecțioase și/sau inflamatorii
- ameliorarea simptomelor prin dietă de excludere

Scanned with OKEN Scanner

- asemănarea cu sindroame clinice induse de hipersensibilizarea alimentară

• direcționarea istoricului și examen clinic (simptome digestive și extra-digestive); selectarea testelor de laborator:

- teste pentru dozarea anticorpilor IgE (test cutanat/RASTs) – negative în bolile alergice mediate celular induse de alimente
- endoscopia/biopsia
- hemoleucograma, VSH, examen microscopic al scaunului (eritrocite, Eo și/sau alte leucocite, paraziți)
- anticorpi IgA anti-endomisium

În urma bilanțului rezultă:

- identificarea altor cauze, necorelate cu alergia alimentară, pacientul aparținând altei patologii
- posibilitatea existenței alergiei alimentare și aplicarea dietei de eliminare în scop diagnostic și/sau terapeutic. Această etapă poate fi urmată de:

= persistența simptomelor atunci când nu este alergie alimentară sau nu a fost identificat alimentul; se va reconsidera diagnosticul.

= ameliorarea clinică

• menținerea dietei de eliminare:

- pentru un interval de timp (durabil în boala celiacă) și controlul prin probă de provocare. O probă pozitivă însoțită de reapariția simptomelor impune continuarea dietei de eliminare. Dacă alimentul este tolerat (se menține asimptomatic) se procedează la reintroducerea sa treptată.
- în funcție de încadrarea diagnostică eliminarea alimentului incriminat va fi prelungită cu reconsiderări periodice prin probe de provocare (cu excepția bolii celiace).

ALTE MANIFESTĂRI GASTRO-INTESTINALE ALE ALERGIEI ALIMENTARE

Manifestări digestive nespecifice ca refluxul gastro-esofagian (RGE), colicile, constipația sau diareea, în unele cazuri, pot avea ca substrat etiopatogenetic alergia alimentară. Diagnosticul va fi dificil dacă alergia nu este sugerată de anamneză sau de prezența concomitentă a unor manifestări clinice extra-digestive.

Refluxul gastroesofagian

Refluarea involuntară a conținutului gastric în esofag este un eveniment postprandial frecvent la toate vârstele. În condiții fiziologice refluatul nu depășește esofagul distal, se produce în primele 3 ore postprandial, are o durată de aproximativ 30 secunde și este asimptomatic.

Scanned with OKEN Scanner

Imaturitatea barierei anti-reflux (joncțiunea eso-gastrică) la vârstă mică (3-4 luni), favorizează RGE cu o frecvență de 1/500, mai ales prematuri. *Majoritatea cazurilor aparțin categoriei RGE fiziologic, tranzitor.* În acest caz regurgitațiile și vărsăturile nu afectează creșterea staturo-ponderală, se ameliorează prin adoptarea unei alimentații speciale și dispar la 12-24 luni (106).

RGE patologic (boala de reflux-BRGE) se însoțește de încetinirea creșterii staturo-ponderale datorită pierderilor frecvente a unor cantități mari de refluxat și a consecințelor clinice exprimate printr-un spectru larg de simptome (107):

- digestive tipice: regurgitații, vărsături, anorexie, sughiț, ruminație, leziuni dentare, colici abdominale, simptome de esofagită.
- otorinolaringologice: otalgie, odinofagie, otită recurentă, disfonie cronică, laringită recurentă, stridor laringian, laringospasm.
- respiratorii: tuse cronică nocturnă și postprandială, wheezing recurent, bronșită, pneumonii recurente/cronice predominând în lobul mediu (31%), crize de apnee cu sau fără cianoză (3%).
- cardio-vasculare: bradicardie și/sau tulburări vasomotorii, durere toracică.
- neurologice: agitație, iritabilitate postprandială, tulburări de somn, ADHD, convulsii.
- anemie feriprivă (11%).
- moarte subită (2%).

RGE poate evolua aparent asimptomatic din punct de vedere digestiv, tabloul clinic fiind dominat de manifestări extra-digestive, în cele mai multe cazuri aparent fără o cauză identificabilă.

Studii prospective au corelat RGE cu AA. Kavataio F. (2000) a raportat o prevalență de 42% a APLV confirmată prin test cutanat pozitiv, eozinofilie, prezența eozinofilelor în mucus nazal/fecal și prezența anticorpilor serici IgE față de β-lactoglobulină. RGE a fost confirmat prin pH-metrie și endoscopie care a evidențiat esofagită în 5% cazuri. Eliminarea laptelui/derivatelor și alimentația cu hidrolizat extensiv a dus la ștergerea tabloului clinic în 30% cazuri. Acest rezultat confirmă relația frecventă RGE-APLV (108).

RGE și alergia respiratorie au simptome respiratorii comune dar alergia alimentară poate fi cauza comună a acestor două boli (109).

Asocierea RGE-WR-AA a fost confirmată de numeroase cercetări. Contribuția etiologică a APLV a avut o frecvență de 18,6% sub vârsta de 3 ani pe un lot de 116 copii; dieta de eliminare a proteinei din lapte a normalizat tabloul clinic (110).

Scanned with OKEN Scanner

Practic, în toate cazurile de RGE refractar la tratamentul specific (măsuri dietetice, prokinetice, inhibitori de pompă protonică), mai ales la copil, trebuie luată în considerație și explorată AA (34).

Colicile sugarului

Sunt paroxisme frecvente (zilnice) de durere apărută brusc, manifestată prin țipete și plâns, cu durată variabilă, însoțite de paloare, distensie abdominală, agitația membrelor, uneori vărsături. Sunt frecvente la sugarul mic, mai ales în primele trei luni de viață.

În majoritatea cazurilor colicile sunt de cauză non-organică. Este posibilă intervenția mai multor mecanisme:

- suprasolicitarea mecano și/sau chemoreceptorilor, impulsurile fiind preluate de căile durerii care sunt formate la naștere.
- valoarea crescută a catecolaminelor și a enkefalinelor prin imaturitatea catecolamin-O-transferazei.
- imaturitatea controlului cortico-subcortical.
- particularități genetice sugerate retrospectiv de persistența durerii abdominale non-organice și a hiperalgeziei viscerale la copii cu istoric de colici.

Declanșarea colicilor poate fi urmarea interferenței următoarelor cauze:

- distensie prin aer înghițit și/sau supra-alimentație (frecvent)
- excesul de grăsimi din lapte care întârzie golirea stomacului și favorizează refluxul
- excesul de carbohidrați care crește presiunea osmotică și scade pH-ul intestinal
- anxietatea mamei și prezența de iritanți în laptele matern (aditivi alimentari, toxice din fumul de țigară, medicamente)
- dismicrobismul intestinal
- trăiri emoționale negative (frică, furie) sunt cauze de colici la sugarul mai mare
- alergia alimentară, în special la proteinele din laptele de vacă, poate fi o cauză frecventă de colici declanșate de mediatori inflamatori pro-algogeni, parteneri din inflamația alergică. Sensibilizarea se poate produce ante sau post-natal precoce la proteine din formulele de lapte administrate nounăscut în maternitate sau la cele transferate în lapte aduse prin dieta maternă. La această situație se poate asocia RGE (consecință a alergiei alimentare sau primar); leziunile secundare de esofagită vor hipersensibiliza nociceptorii esofagieni.

Tratamentul se desfășoară în condițiile unui parteneriat părinți-medici bazat pe încredere și aderență la recomandări. Se impune evaluarea statusului digestiv, corectarea tehnicii alimentației, menținerea alăptării și eliminarea proteinelor cu potențial alergenic, mai ales a celor din laptele de vacă,

Scanned with OKEN Scanner

din dieta maternă. În agalactie în alimentație se introduc formule extensiv hidrolizate. Medicamentele anti-colici (prokinetice, absorbante, anti-acide) au efecte reduse. Alte măsuri, mai mult sau mai puțin eficiente, constau în: aplicații calde pe abdomen, masaj abdominal în sensul acelor de ceasornic pe cadrul colic, sedative în atacuri severe.

În majoritatea cazurilor colicile se remit spontan după primele 3 luni de viață sau, în unele cazuri, odată cu diversificarea alimentației. Persistența poate avea o cauză inflamatoare, frecvent prin alergie alimentară, sau, rar, o cauză organică.

Hipersensibilitatea viscerală dobândită precoce și persistentă, ca și imprimarea memoriei durerii diferențiază indivizii ca reactivitate și durată. În anamneza copiilor mari cu durere abdominală funcțională, frecvent se regăsesc colicile din perioada de sugar.

Constipația cronică

Este o problemă frecventă la vârsta de sugar și copil, dar cu evoluție auto-limitată în majoritatea cazurilor. Persistența acestui simptom mai mult de 6 luni a fost corelată cu alergia alimentară. La mai mult de jumătate din cazuri a fost dovedită sensibilizarea la proteinele din laptele de vacă. Se asociază frecvent cu alte manifestări atopice de tip dermatită atopică (DA), WR, rinită alergică (RA). Dieta de eliminare a laptelui și derivatelor s-a însoțit frecvent de ameliorarea globală a simptomelor de alergie (111).

RELAȚIA ALERGIEI ALIMENTARE CU DEFICITUL DE ATENȚIE/HIPERACTIVITATE (ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDERS-ADHD)

ADHD este un conglomerat de modificări comportamentale în care se împletesc disfuncții ale dezvoltării cerebrale, ale balanței colinergice/adrenergice/histaminergice la nivelul sistemului nervos central, cu probleme bio-psiho-sociale heterogene (112).

ADHD este poziționat în categoria bolilor prin hipersensibilitate alături de AB, DA. ADHD poate fi produs prin mecanism alergic (IgE sau non-IgE) sau non-alergic, având ca bază patogenetică interferențe în arhitectura genică și contribuția factorilor din mediu. Astfel s-au conturat două entități ale ADHD: alergică și non-alergică.

Numeroase studii clinice pe loturi de copii cu ADHD sau cu boli alergice însoțite de ADHD au dovedit impactul patogenetic al unor triggeri comuni din aer și/sau alimentari. Atât ADHD cât și alergia sunt considerate boli poligenice heterogene produse prin moșteniri ereditare, numeroase

Scanned with OKEN Scanner

interacțiuni genă-genă și genă-mediu. Polimorfismul unor gene capabile să regleze sistemul imun poate fi asociat și în dezvoltarea ADHD (113).

Au fost conturate ipoteze patogenetice privind co-morbiditatea ADHD-AA:

- citokinele pro-inflamatorii din răspunsul alergic traversează bariera sânge-creer și activează mecanisme neuro-imune implicate în circuitele de reglare a comportamentului și emoțiilor; cortexul pre-frontal (executant al funcțiilor cognitive) este activat în timpul exacerbărilor alergice.

- activarea receptorilor dopaminergici (implicați cauzal în ADHD) este însoțită de activarea STAT6, factor de transcripție al citokinelor Th2 (114).

- este suspectată intervenția patogenetică a introducerii precoce a tratamentului cu antihistaminice și a administrării prelungite a acestora în dermatita atopică care asociază frecvent AA și uneori ADHD sau un nivel crescut de simptome ADHD. În această multimorbiditate sunt posibile interferențe genetice și riscuri legate de efectul mediatorilor pro-inflamatori (115).

Studii epidemiologice semnalează curbe de creștere paralelă a frecvenței alergiilor și a ADHD. Gupta R. și col. în 2004 (citați de 113) a raportat prezența alergiilor la 39% din toți copiii din Anglia, din care 11% cu multimorbidități alergice. În acest context ADHD se poate avea patogenie alergică sau poate fi o apariție simultană independentă.

Apariția simptomelor de ADHD după ingestia normală a unor alimente și prezența acelorași simptome la copiii cu AA dovedită sugerează intervenția comună a unui mecanism de hipersensibilitate. *Dacă răspunsul imun alergic față de componente ale alimentului este dovedit și sunt prezente elemente clinice de atopie, atunci (cu mare probabilitate) bolnavul prezintă „ADHD atopic" care beneficiază de tratamentul AA.* Există deci un subgrup de copii cu ADHD care aparțin acestei categorii, ceea ce sugerează explorarea alergiei alimentare la toți copiii cu ADHD.

Deoarece nivelul IgE serice specifice alergenilor alimentari a fost crescut numai la unii bolnavi cu AA și ADHD, este posibilă implicarea aditivilor alimentari care eliberează histamină din mastocite și bazofile independent de prezența IgE, producând simptome atopice (mimând AA asociată cu ADHD).

Comportament hiperactiv prin expunere la aditivi se înregistrează atât la copii atopici cât și non-atopici. Brooks M. (2011) a semnalat că aplicarea unei diete restrictive, supravegheate, constând în orez, carne, vegetale, pere și apă la 50 copii (4-8 ani) cu ADHD, în 4-9 săptămâni la 64% cazuri s-au

Scanned with OKEN Scanner

redus simptomele ADHD; în lotul martor (50 copii cu ADHD, de aceeași vârstă) fără dietă restrictivă, s-au menținut simptomatici (116).

Eficacitatea dietelor fără aditivi și hipoalergenice în tratamentul ADHD în cazul hipersensibilizării la polenuri poate fi explicată prin alergie încrucișată polen-aliment care se poate exprima clinic prin ADHD.

Ambele entități de ADHD (hipersensibilizare și non-hipersensibilizare), cu simptomatologie asemănătoare, pot beneficia de diete fără aditivi și hipoalergenice.

Bilanțul alergologic, rezultatul dietelor restrictive și răspunsul la probele de provocare poate departaja copiii cu ADHD atopic care beneficiază de tratamentul specific alergiilor, reducându-se consumul de medicamente neurotrope.

TRATAMENTUL ALERGIEI ALIMENTARE

Profilaxia alergiei alimentare pre și postnatală (vezi capitolul I: Posibilități și limite în profilaxia alergiei alimentare).

Principalele obiective ale tratamentului AA:

- ameliorarea/ștergerea simptomelor clinice induse de alergie.
- prevenția cronicizării, a recăderilor și a acutizărilor (anafilaxie!).
- inducția toleranței digestive.
- educație terapeutică cu părinți și copii.

Cel mai eficient tratament constă în recunoașterea și eliminarea alergenului sau alergenilor incriminați. Această măsură este ușor de aplicat în cazul unui singur alergen cu importanță redusă pentru echilibrul nutrițional și dificilă în cazul alimentelor de bază. În Europa sunt recunoscuți ca alergeni majori: lapte, ou, grâu, soia, alune, nuci, pește, crustacee, moluște, muștar, țelină, linte, susan și toate gramineele care conțin gluten (117).

Frecvent eliminarea alergenului este foarte dificilă pentru că există expuneri neintenționate. Alergenii pot fi „ascunși" prin contaminare neintenționată în timpul transportului sau stocării sau în timpul preparării alimentelor. De asemenea pot exista alergii încrucișate în anumite produse procesate. Alergeni ascunși se pot găsi în următoarele ingrediente:

- *făina* care este folosită uneori la îngroșarea sosurilor, supelor, în compoziția piftelelor, în hotdog sau cârnăciori.
- *oul* este inclus în paste, tăiței, cremă și maioneză.
- *laptele* poate fi ascuns în supe, piureuri, prăjituri, iaurt, înghețată, produse de panificație (pâine, biscuiți), unele preparate procesate din carne, dar și în cosmetice sau suplimente alimentare.
- *uleiul și făina de alune* datorită calităților lor (inodore și insipide) sunt folosite la prepararea multor alimente.

Scanned with OKEN Scanner

- *făina din semințe* se poate ascunde în prăjituri, dropsuri, cereale pentru copii.

Studii recente sugerează că un contact cu foarte mici cantități din alimentul alergenic ar putea avea efecte benefice pentru dobândirea toleranței digestive (118).

Dacă AA s-a manifestat sever, cu risc vital, trebuie conceput un plan scris de alimentație și informații precise privind tratamentul medicamentos cu epinefrină, antihistaminice, pe care trebuie să le poarte totdeauna cu el.

Dietele de eliminare afectează calitatea vieții bolnavului și familiei reprezentând o povară nutrițională, socială, psihologică, financiară. Sunt reduse posibilitățile copilului de a socializa prin participare la acțiuni colective cu alți copii (petreceri, vizite, excursii etc.), apar sentimente de aversiune față de alimentație cu consecințe nutriționale negative fiind favorizate stări patologice: rahitism, deficiențe de vitamine și minerale, deficite de creștere și dezvoltare.

Părinții pot deveni anxioși și hiperprotectori exagerând cu restricțiile ceea ce face necesară o educație terapeutică susținută. Ei trebuie să-și însușească „limbajul" etichetelor de pe produsele alimentare (ce înseamnă cazeină, proteine din zer etc.), să se informeze privind diverse variante de meniuri și să facă față cheltuielilor (119).

Legislația care reglementează etichetarea alimentelor este diferită de la o zonă geografică la alta. În Uniunea Europeană (UE) alergenii majori trebuie menționați obligatoriu: lapte, ou, grâu, soia, alune, nuci, pește, crustacee, moluște, muștar, țelină, linte, susan și toate cerealele care conțin gluten.

Uleiurile vegetale derivate din alergeni majori (soia, alune) *prin rafinare puternică* pierd alerginicitatea.

Cu toate strategiile de etichetare și informare a consumatorilor (foarte dezvoltate în unele țări) continuă să existe ambiguități în etichetarea produselor (120).

Sugarul și copilul mic cu alergie alimentară, aflat la dietă restrictivă, alimentat în familie sub îndrumarea alergologului și nutriționistului, beneficiază de aplicarea etapizată a dietei de provocare pentru tatonarea dobândirii toleranței digestive. Copilul din colectivități cu alergii alimentare trebuie să beneficieze de atenția părinților, dar în egală măsură de atenția medicilor, asistenților de cabinet, administratorilor, bucătarilor, îngrijitorilor, pentru care este necesară desfășurarea unor programe educaționale (în SUA se aplică „Voluntary Guedelines for Managing Food Allergies in School and Early Care and Education Programs").

Fișa de supraveghere a copilului aflat la dietă restrictivă trebuie să cuprindă evaluarea creșterii taliei, greutății, perimetrelor (cranian, abdo-

Scanned with OKEN Scanner

minal), a statusului psiho-motor, a apetitului și a competenței în a se alimenta (achiziții fizice, obiceiuri, gusturi, preferințe) ca și evaluarea sentimentelor față de alimentație în general.

Alimentația complementară la copilul diagnosticat cu AA se introduce, ideal, la vârsta de 4-6 luni cu un aliment nou la 5-7 zile. Selecționarea alimentelor se face în funcție de istoricul de alergie și dieta de eliminare a alergenului stabilită; se acoperă nevoia nutrițională cu surse alternative corespunzătoare alimentului alergizant eliminat. Se introduc eșalonat alimente din următoarele grupuri (117):

- cereale (orez, ovăz) fortifiate la copilul alimentat artificiel (suplimentare cu fier, doză profilactică, la copilul alimentat natural)
- vegetale galbene: cartofi, morcovi, sucuri de fructe și/sau legume
- fructe: măr, pară, banană, prune, piersică, caisă
- vegetale verzi: spanac, mazăre, fasole verde; adițional, dacă este permis, orz și grâu
- carne: pui, curcan, miel, porc, vită.

Estimarea nevoilor nutriționale are în vedere asigurarea balanței energetice necesară creșterii și dezvoltării, corespunzătoare vârstei, prin aport a celor trei clase majore de macronutriente: proteine, grăsimi, carbohidrați.

• nevoia de proteine reprezentând 15% din rația energetică va fi asigurată *ținând seama de sensibilizări și de nivelul de restricție al proteinelor cu valoare biologică mare* (cu conținut adecvat de aminoacizi indispensabili): lapte, ou, carne, pește, organe. În cazul restricțiilor proteice cele mai multe surse alternative de proteine sunt legumele, gramineele, nuci, diverse semințe.

Vegetalele nu aduc suficienți aminoacizi, de aceea, în restricțiile majore se completează necesarul cu aminoacizi din soluții nutritive orale sau perfuzabile.

Dacă nu este asigurată rația energetică rezultată din ingestia proteică, aminoacizii liberi din circulația sanghină vor fi oxidați pentru acoperirea energiei, reducându-se astfel sursa de aminoacizi pentru anabolism (creștere și dezvoltare) (121).

• grăsimile trebuie să reprezinte cel puțin 22% din totalul ingestiei calorice pentru a asigura aportul de acizi grași esențiali (mai ales omega 3, acid α-linolenic și omega 6), vitaminele liposolubile (A, D, E, K). Dietele restrictive se însoțesc de riscul carenței de grăsimi, mai ales în alimentele procesate. Suplimentarea se asigură prin uleiuri vegetale.

• carbohidrații trebuie să reprezinte 45-65% din totalul ingestiei calorice, cu o limită de 25% atunci când alergiile impun restricții. Surse: cereale, legume, fructe, adițional zahăr și alimente cu adaos de zahăr. Doza

Scanned with OKEN Scanner

zilnică la copilul peste vârsta de un an este de 130 gr. Se recomandă carbohidrați care aduc fier, tiamină, niacină, riboflavină, acid folic.

În manifestările severe ale AA se recomandă meniul care elimină lapte, ou, grâu, soia, alune, nuci, pește și fructe de mare (117):

- Mic dejun: clătite de ovăz (fără gluten) sau fulgi de ovăz cu afine sau cu compot de afine; sirop de arțar 100%; suc de portocale fortifiat cu calciu aproximativ 120 ml.
- Gustare: pepene proaspăt sau mere rase; hrișcă sau vafe de orez expandat și piure de fasole albă cu ulei de măsline.
- Prânzul: file din piept de pui, cartofi dulci prăjiți sau piure cu lapte de orez; margarină fără lapte, fără soia; morcovi sau ardei gras roșu cu sos tomat sau cartofi preparați cu margarină (fără lapte, fără soia); lapte de orez sau lapte extensiv hidrolizat.
- Gustare: lapte de orez sau formulă de lapte extensiv hidrolizat și prăjitură preparată în casă (fără gluten, fără lapte, fără ou).
- Cina: perișoare sau bucățele de carne de curcan în sos tomat și crutoane din orez sau ovăz ca substituent al crutoanelor cu făină de grâu; orez brun sau paste de quinoa cu ulei de măsline; brocoli preparat în abur; lapte de orez sau formulă extensiv hidrolizat; piersici proaspete sau piersici conservate în propriul suc.

Se pot substitui fructele și legumele preparate cu versiunea lor proaspătă. Modul de prezentare a alimentelor, cantitatea adecvată vârstrei, tehnica alimentației (încurajarea auto-alimentației), buna dispoziție, sunt elemente care contribuie la acceptarea dietei de eliminare.

În alcătuirea dietelor de excludere se va ține seama de necesarul fiziologic de macronutriente (pe vârste) pentru copii (121):

Aportul de proteine în funcție de vârstă (g/Kg corp/zi)

0-12 luni	1-3 ani	4-13 ani	14-18 ani
1,5	0,1	0,95	0,85

Aportul total de grăsimi în funcție de vârstă (g/zi)

0-6 luni	7-12 luni	1-3 ani	4-18 ani
31	30	30-40% din rația energetică	25-35% din rația energetică

Aportul de hidrocarbonate în funcție de vârstă (g/zi)

0-6 luni	7-12 luni	1-18 ani
60	95	130 (45-65% din caloriile ingerate)

Scanned with OKEN Scanner

Aportul de acizi grași n-3 în funcție de vârstă (g/zi)

0-6 luni	7-12 luni	1-3 ani	4-8 ani
0,5	0,5	0,7	0,90
	9-13 ani		14-18 ani
Băieți	1,2		1,6
Fete	1,0		1,1

Aportul de acizi grași n-6 în funcție de vârstă (g/zi)

0-6 luni	7-12 luni	1-3 ani	4-8 ani
4,4	4,6	7	10
	9-13 ani		14-18 ani
Băieți	12		16
Fete	10		11

Aportul caloric pe grupe de vârstă (kcal/Kg corp/zi)

0-6 luni	6-12 luni	1-3 ani	4-6 ani	7-10 ani
108	98	102	90	70
	11-14 ani			15-18 ani
Băieți	55			45
Fete	47			40

Pentru asigurarea creșterii și dezvoltării normale necesarul zilnic de proteine și de calorii se calculează în funcție de vârstă și greutatea copilului (Tabel I).

Tabel I. Necesarul proteic (g/Kg corp/zi) și caloric (Kcal/Kg corp/zi)

	vârsta (ani)	greutatea (kg)	necesar proteic (g/kg/zi)	necesar caloric (kcal/kg/zi)
Sugari	0-0,5	6	2,2	108
	0,5-1	9	1,6	98
Copii	1-3	13	1,2	102
	4-6	20	1,1	90
	7-10	28	1,0	70
Băieți	11-14	45	1,0	55
	15-18	66	0,9	45
Fete	11-14	46	1,0	47
	15-18	55	0,8	40

Scanned with OKEN Scanner

Inducția secundară a toleranței orale pentru alergeni alimentari majori

Reprezintă tratament de fond în AA, care are ca scop inducția unei stări de non-răspuns la contactul (oral, cutanat, respirator) cu alergenul specific, prin administrare susținută și durabilă a acestuia în doze mici.

Desensibilizarea este o metodă care duce la creșterea dozei prag de alergen ingerat până la cantitatea care nu este urmată de simptome alergice. Administrarea de cantități crescătoare de alergen, începând cu doze mici, într-un timp relativ scurt poate induce toleranță (lipsă de răspuns clinic alergic). Modificările imunologice care induc această stare sunt încă numai parțial descifrate; exemplu: s-a raportat reducerea IgE specifice și creșterea IgG4 serice specifice proteinelor din lapte, reducerea activării mastocitelor și bazofilelor. Rezultatele au fost variabile: 62-100% pentru alune, 57-94% pentru ou, 36-90% pentru lapte. Asocierea unui probiotic a mărit procentul de bolnavi toleranți. Dieta restrictivă cu durată scurtă, care precede desensibilizarea, reduce persistența rezultatului favorabil după întreruperea tratamentului (exemplu reapariția alergiei la ou după numai 3 luni) (122).

Imunoterapia orală în AA mediată IgE (ITO)

Este o metodă de tratament modificatoare de boală, în urma căreia bolnavul dobândește abilitatea de a consuma alimentul alergizant (liber sau în anumite cantități, zilnic sau periodic) fără riscul simptomelor alergice clinice specifice.

Administrarea progresivă (oral, sublingual sau subcutanat), pornind de la cantități mici din alergenul alimentar incriminat, reduce răspunsul alergic și riscul noilor alergii prin interacțiune cu componentele tisulare ale sistemului imun și modelare a răspunsului imun adaptativ prin supresia celulelor efectoare. Alergenul alimentar administrat oral este preluat de celula dendritică din mucoasa intestinală, iar în administrarea sublinguală sau epicutanată este preluat de celula Langerhans.

Inițierea imunoterapiei specifice (ITS) în AA mediată IgE trebuie precedată de (123):

- istoricul detaliat care argumentează reactivitatea clinică la un anumit aliment
- efectul dietei de eliminare
- testarea cutanată prick (cu extract sau alimentul integral în stare proaspătă), determinarea IgE și IgG4 serice specifice față de extractul alergenic sau componentele sale (component-resolved diagnosis); unele studii aplică testul de activare al bazofilelor, dozarea citokinelor (Il-10, Il-5, IFNγ) și LTreg.
- proba de provocare orală
- inițierea ITS este recomandată într-un centru specializat

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicațiile ITS în AA: AB sever necontrolat, boli autoimune, boli maligne, boli eozinofilice ale tubului digestiv, sarcina; contraindicații relative: mastocitoza, boli cardiovasculare severe, dermatita atopică evolutivă, urticaria, tratamentul cu beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie.

Administrarea orală în doze progresive a alergenului induce desensibilizare și toleranță orală secundară parțială sau totală (124).

ITO impune: monitorizarea continuă (examene locale și sistemice) în special în fazele de creștere a dozei de alergen, observarea simptomelor unor complicații (apariția esofagitei eozinofilice, exacerbări ale AB), evaluarea globală a stării sistemelor și organelor pentru depistarea co-morbidităților.

Protocoalele curente ale ITO cuprind trei faze (primele două se desfășoară în clinici de specialitate):

- desensibilizare prin administrare rapidă a alimentului incriminat în 6-8 doze (prima zi)
- creșterea dozei la interval de 1-2 săptămâni timp de 6-12 luni până la atingerea pragului de toleranță (perioada de escaladare a dozei)
- doza de menținere, ultima doză la care pacientul s-a menținut asimptomatic în perioada de escaladare, se administrează zilnic la domiciliu.
- se declară „lipsă susținută de răspuns" (sustained unresonsiveness) la pacienții care au urmat un protocol de complet de ITO, au fost asimptomatici în perioada de menținere, au exclus administrarea alergenului o perioadă (recomandări diferite de la 2 la 6 săptămâni) și rămân asimptomatici la provocarea prin reintroducerea dozei de alergen tolerată anterior sau o doză mai mare. Acest rezultat de menținere a desensibilizării se obține la un număr relativ redus de copii. Pentru cei mai mulți este necesară continuarea administrării alergenului pentru a menține desensibilizarea. Cauze de eșec (apariția simptomelor) sunt infecțiile, efortul, supraîncălzirea, consumul de alcool (125). Mulți copii după o cură completă ITO au pierdut toleranța obținută la scurt timp după întreruperea dozei de menținere. Burks A.W. și colab. 2015 au constatat că după 3 ani de administrare a dozei de menținere în ITO pentru alergie la alune, numai 11% au intrat în categoria „lipsă susținută de răspuns", indiferent de mărimea dozei zilnice de alergen (126).

ITO poate elimina restricția dietetică (parțial sau total) îmbunătățind și alți parametri ai calității vieții (încărcătura emoțională, anxietatea, restricțiile activităților sociale).

Mecanismul subiacent constă în imunomodulare prin promovarea dezvoltării LT reglator, LB reglator, concomitent cu reducerea răspunsului LTh2 (reducerea producerii de Il-2, Il-4, Il-5, Il-13) și obținerea unui mediu citokinic dominat de Il-10 și TGFβ. Syed A. și colab. (2014) au

Scanned with OKEN Scanner

dovedit că în ITO pentru alune rezultatele favorabile se corelează cu activarea Treg. concomitentă cu hipometilarea FoxP3 (127).

Toleranța orală este anunțată, în câteva luni de la inițierea tratamentului, de creșterea titrului de anticorpi blocanți specifici de tip IgG4, scăderea IgE specifice și a dimensiunilor răspunsului cutanat. Răspunsul celular constă în supresia mastocitelor, a bazofilelor (scade eliberarea spontană de histamină), creșterea numărului de LTFoxP3 și scăderea citokinelor Th2 (127,128).

Selecția pentru ITO se bazează pe experiențe raportate anterior. Comitetul de Stat pentru AA din Japonia propune aplicarea ITO la bolnavi cu AA prin mecanism dependent de IgE a celor care nu au dobândit toleranță naturală în etapele de vârstă sugerate de raportările clinice acumulate. Toleranța naturală pentru lapte, ou, alune, poate apare până la vîrsta de 4-5 ani la peste 50% dintre alergici. Nu s-au acumulat suficiente date în favoarea ITO în alergia persistentă la pește, grâu, piersici (129).

ITO este dificil de aplicat și mai ales de evaluat la copil datorită interferenței remisiunilor naturale în etape de vârstă caracteristice fiecărui tip de alergie. Dozele de antigen, ritmul administrărilor și durata ITO sunt aplicate diferit, neexistând încă un consens. De asemenea, frecvența remisiunilor dobândite și persistența toleranței după oprirea ITO sunt raportate diferit. Burks A.W. (2012) a obținut în 22 luni de ITO toleranță pentru ou la 30/40 cazuri dar, la numai 11/40 cazuri s-a menținut lipsa de răspuns alergic clinic după 4-6 săptămâni de la oprirea tratamentului (128).

Pierderea toleranței digestive la un moment dat și reapariția recăderii clinice după ITO sunt cu atât mai frecvente cu cât durata tratamentului a fost mai scurtă, însoțindu-se de metilarea genei FoxP3 în LT reglatoare și apariția dominației LTh2. În general, s-a observat că toleranța indusă prin ITO poate fi temporară, deosebindu-se astfel de toleranța dobândită natural (127)(130). Întreruperea îndelungată a administrării alimentului pentru care s-a obținut toleranță prin ITO favorizează reapariția alergiei la reluarea consumului acestui aliment.

Imunoterapia sublinguală (ITSL) a fost experimentată cu rezultate favorabile mai ales pentru alergia indusă de alergeni inhalați. Numărul redus de mastocite și bazofile din mucoasa sublinguală scade riscul de reacție alergică (comparativ cu ITO) iar abundența de celule dendritice prezentatoare de antigen promovează dezvoltarea populației LT reglatoare. Meta-analize din ultimul deceniu au evidențiat eficacitatea metodei, dar cantitatea de alergen care devine tolerată este mai redusă decât în ITO. S-au obținut rezultate favorabile cu ITSL pentru alergia la kiwi, alune, lapte, nuci și piersici. Perioada de escaladare este mai mare decât în ITO, majoritatea

Scanned with OKEN Scanner

autorilor constatând că durata perioadei de menținere a rezultatului favorabil este mai favorabilă decât doza zilnică de alergen (125). ITSL poate fi însoțită de reacții alergice locale în orofaringe, care au fost raportate variabil între 7-40% (131). În ITSL dozele de menținere sunt mult mai mici (măsurate în micrograme-miligrame) comparativ cu ITO în care se măsoară în miligrame-grame.

Imunoterapia epicutanată (ITEC) beneficiază de aceiași efectori celulari ca și ITSL. Dozele mici și crescânde de alergen (mai mici decât în ITO sau ITSL), sunt aplicate pe tegument; peste 90% au prezentat reacții inflamatorii (majoritatea ușoare) la locul aplicării alergenului. Este necesară acumularea mai multor raportări clinice la copil (se află în studii de fază II) (132).

Imunoterapia subcutanată (ITSC) cu alergen nativ (extract apos de alune) s-a însoțit de reacții alergice sistemice la 50% cazuri (133).

Imunoterapia combinată. Studiile având ca obiectiv inducerea toleranței pentru alergeni alimentari prin această metodă, au sugerat că ITSL poate fi o punte înainte de introducerea ITO (ca tratament adițional după 6 luni de ITSL). Se obține toleranță pentru o doză mai mare de alergen și se reduce riscul reacțiilor adverse (125).

Pentru ITS în AA la copii este necesară elaborarea unor protocoale (pentru mono și polisensibilizați alimentar) care să uniformizeze metoda de administrare a fiecărui tip de alergen alimentar, dozele, frecvența administrărilor în fiecare fază a ITS, adaptările în caz de co-morbidități, alegerea tratamentului adițional, markerii de evaluare a dobândirii toleranței digestive.

Tratamente nespecifice de alergen aplicate în alergia alimentară

Tratament cu anticorpi monoclonali

• Anti-IgE: omalizumab, ligelizumab și quilizumab.

Administrarea anticorpilor anti-IgE (omalizumab) cu 8 săptămâni sau mai mult înainte de ITO și 8 săptămâni după întreruperea ITO a fost urmată de rezultate încurajatoare în alergia la lapte și ou. Nu s-au acumulat raportări privind durata toleranței obținute prin combinația ITO - anti-IgE și nu a fost explicată lipsa efectului acestui tratament la unii bolnavi (134). În polisensibilizarea alimentară administrarea omalizumab crește șansa de reușită a ITO multialergenică, obținându-se o desensibilizare mai rapidă și reducerea reacțiilor adverse (135).

Ligelizumab, anticorp anti-IgE liber (cu afinitate mai mare decât omalizumab) și quilizumab, anticorp anti-IgE legate de membrane și inductor al apoptozei limfocitului B, au fost introduși recent în studii clinice (136).

Scanned with OKEN Scanner

• Anticorpii anti-citokine sau anti-receptori care reprezintă o speranță în tratamentul AA: etokimab, anticorp anti-Il-33 și frenator al comutării LB pentru sinteza de IgE și dupilumab, anticorp anti-receptor Il-4, componenta α (blocant al Il-4 și Il-33), introdus în tratamentul astmului bronșic ca monoterapie sau ca tratament adjuvant.

Imunoterapia cu proteine modificate, peptide și vaccinuri ADN, este o abordare terapeutică nouă aplicată mai ales în tratamentul alergiei la alune.

Pre/probiotice asociate ITO prelungesc durata toleranței dobândite, dar nu exclud riscul reacțiilor alergice în timpul acestui tratament (aspecte semnalate în tratamentul alergiei la alune). Lactobacillus rhamnosus asociat ITO pentru alune timp de 18 luni a favorizat dispariția susținută a răspunsului alergic la acest aliment, însoțită de modularea răspunsului imun specific (122).

Produși bacterieni administrați injectabil pot crește eficacitatea ITO prin stimularea populației Th1 (Wood R.A. 2013 citat de 137).

Aplicarea ITO, cuprinsă deja în ghidurile internaționale, întâmpină dificultăți generate de problemele selecției pacienților și alegerii protocolului privind: calea de administrare a alergenului (orală, sublinguală, epicutanată, rectală, subcutanată), produsele utilizate (naturale, preparate termic, incluse în matrice făinoasă, peptide, molecule recombinate) și asocierea adjuvanților. De asemenea, nu este încă identificat profilul markerilor predictivi, utili mai ales pentru depistarea fenotipurilor cu agravări după imunoterapie. Nu este bine delimitată durata și factorii de risc ai efectelor negative ale acestui tratament (esofagită eozinofilică sau alte complicații digestive) (138).

Dobândirea toleranței digestive prin modificarea structurilor alergizante. Modificarea epitopilor termic sau prin tehnici recombinante reduce sau anulează legarea lor la IgE specifice fixate pe receptori mastocitari și ai bazofilelor.

• Expunerea la preparare termică înaltă modifică epitopii conformaționali, tridimensionali (termosensibili) și crește toleranța pentru alimentul alergizant. Totuși, epitopii liniari/peptide restanți, care sunt termorezistenți, se leagă la IgE specifice lor și mențin reactivitatea alergică a alimentului preparat la temperatură înaltă. În aceste cazuri AA (ou, lapte) are o evoluție persistentă. Rezultatul favorabil al prelucrării termice este amplificat prin înglobarea alergenului în matrice de făinos (patiserie cu lapte și/sau ou) deoarece se formează agregate proteice (139).

Determinarea specificității IgE față de epitopii cu o anumită secvențialitate, sensibili la preparare termică agresivă, corelați cu anumite fenotipuri clinice, ar favoriza elaborarea de recomandări individualizate.

Scanned with OKEN Scanner

• Proteine recombinate cu alerginicitate redusă (mutanți hipoalergenici) și peptide cu mai puțin de 20 aminoacizi (prea scurte pentru a lega două molecule IgE fixate pe mastocite și bazofile) destinate imunoterapiei, fac obiectul unor studii moderne clinico-experimentale (137).

Tratament adresat severității simptomelor

• Simptomele cutanate/mucoase: eritem, urticarie, vezicule (localizate sau generalizate), prurit (ușor sau sever), edem al buzelor și al pleoapelor sunt ușoare sau medii, în majoritatea cazurilor cedând la tratament cu antihistaminice din generația a doua. Manifestările severe însoțesc de obicei suferința sistemică iar tratamentul va include și corticoterapia.

• Simptomele respiratorii pot fi ușoare constând în rinoree, congestie și prurit nazal, strănut, tuse și cedează la antihistaminice. Tabloul clinic sever (de la debut sau agravat progresiv) cuprinde tuse chinuitoare, persistentă, lătrătoare, wheezing și dispnee, răgușeală, disfagie severă prin edem laringo-faringian, insuficiență respiratorie acută (cianoză, scăderea saturației în oxigen sub 92%) și impune spitalizare.

Manifestările severe necesită măsuri imediate constând în administrarea de urgență a adrenalinei intra-muscular, eliberarea căilor respiratorii superioare, oxigen, inhalații cu beta-2-stimulante.

Manifestările respiratorii moderate cedează la administrarea promptă de beta-2-stimulante și la nevoie, oxigen.

• Simptomele cardio-vasculare însoțesc formele medii și severe (anafilaxie) ale AA, de la paloare și tahicardie până la disritmie, hipotensiune arterială severă, bradicardie, stop cardiac. Se asociază cu manifestările severe respiratorii și beneficiază de administrarea rapidă a adrenalinei (vezi capitolul Anafilaxia).

• Simptomele gastrointestinale pot fi ușoare, limitate la prurit în cavitatea orală, disconfort faringian, durere abdominală ușoară/medie și, rar, vărsături și diaree. În formele moderat/severe se agravează durerea abdominală, iar pierderile hidro-electrolitice prin vărsături și diaree impun rehidratarea intravenoasă.

• Indicațiile tratamentului cu adrenalină:
- manifestarea severă a alergiei alimentare (anafilaxia alimentară)
- în cazurile cu severitate moderată, dacă:
  = au istoric de anafilaxie severă
  = prezintă simptome organice rapid progresive
  = prezintă simptome circulatorii încă de la debut
  = prezintă simptome respiratorii care nu au cedat la inhalația de agent bronhodilatator.

Scanned with OKEN Scanner

ALERGIA LA PROTEINELE LAPTELUI DE VACĂ (APLV)

Domină prin frecvență la copilul mic, afectând 2-3% sugari și copii mici mai ales sub vârsta de 6 luni având o reducere semnificativă spre vârsta de 6 ani. Frecvența acestei alergii în totalul alergiilor alimentare este de 22-24% la copiii atopici (de 10 ori mai mare decât în populația infantilă generală).

Studii genetice au evidențiat asocierea APLV cu mutații ale genei filaggrinei și cu polimorfisme ale TLR6 și Il-2 (la unii bolnavi), condiții care favorizează și apariția altor boli alergice cu debut tardiv. Aceste aspecte așează pe baze genetice „marșul alergic" (140).

La multitudinea de proteine alergizante din laptele de vacă organismele predispuse răspund prin: reacție alergică mediată IgE, non IgE sau mixt, prezente uneori chiar la același individ. Acest context patogenetic complex se poate reflecta clinic:

- specific hipersensibilizării imediate (situația cea mai frecventă) cu debut la câteva minute până la 2 ore de la ingestie.
- specific alergiei non IgE mediate cu debutul simptomatologiei de la 2 ore la 7 zile de la ingestie.

Tabloul clinic al APLV cuprinde manifestări gastrointestinale, cutanate, respiratorii, apărute concomitent sau eșalonat, corelat cu patogenia mixtă IgE/non IgE, conturând frecvent clasicul „marș alergic". Sugarii și copiii mici sunt afectați frecvent de o simptomatologie mixtă constând în DA (30-40%), wheezing recurent (WR)(6-8%) și simptome digestive (25-50%). Afectarea a cel puțin două organe este un argument puternic pentru diagnosticul de APLV.

În evoluție pot apare complicații nutriționale constând în hipoproteinemie (prin malabsorbție și pierderi cutanate), anemie (deficit de aport și hemoragii oculte), falimentul creșterii (prin vărsături, diaree, lipsă de aport și alte pierderi), scăderea reactivității imune anti-infecțioase. Sub dietă de excludere apare reducerea densității minerale osoase, laptele integral fiind o sursă importantă de calciu cu biodisponibilitate crescută și de alți factori implicați în homeostazia osoasă (ribonucleaza, lactoferina etc.). Osteopenia dobândită în perioada de creștere și continuată cu osteoporoză la vârsta de adult tânăr este reversibilă după ITO în majoritatea cazurilor. Persistența modificărilor osului după dobândirea toleranței la proteinele din lapte poate fi urmarea acțiunii mediatorilor pro-inflamatori întreținuți de inflamație alergică persistentă. În cazul asocierii astmului bronșic și obezității corticoterapia prelungită este un alt factor de risc pentru osteopenie (141).

Scanned with OKEN Scanner

Explorările curente pot confirma sensibilizarea mediată IgE sau pot rămâne negative. Negativitatea testelor în prezența unui grad înalt de suspiciune clinică (prezența: DA ± WR ± simptome digestive) obligă la excluderea din alimentație a laptelui de vacă și a derivatelor (iaurt, brânză, smântână, unt), a formulelor derivate din lapte de vacă și a laptelui altor specii cu care se pot produce alergii încrucișate (capră, oaie etc.). De asemenea alergia încrucișată a proteinelor din lapte cu carnea de vită și soia impune restricționarea acestor alimente.

Provocarea orală este standardul se aur pentru diagnosticul APLV, cu fidelitate înaltă față de celelalte posibilități de diagnostic alergologic; se aplică și pentru evaluarea dobândirii toleranței orale naturale sau indusă de ITO. Pe de altă parte nivelele crescute ale IgE serice specifice față de componentele proteice ale laptelui și față de laptele integral, semnalează riscul crescut de persistență a APLV (142).

La *sugarul alergic alimentat natural* va fi supravegheată și încurajată alăptarea exclusivă, fără nici o suplimentare cu alte preparate care conțin proteine din lapte de vacă (sau a altor specii); se aplică aceleași măsuri dietetice mamei care alăptează. Rezultatul restricțiilor din dieta mamei se instalează după cel puțin 3 săptămâni. Ștergerea tabloului clinic la copil confirmă diagnosticul de APLV. Lipsa ameliorării clinice în acest interval sugerează prezența probabilă și a altor alergeni în laptele matern (frecvent din ou sau din soia).

În manifestările severe ca DA și/sau gastroenterocolite, care impun întreruperea alăptării, se recomandă:

- înlocuirea temporară a laptelui de mamă cu substituent extensiv hidrolizat sau formulă de aminoacizi, până la ameliorarea clinică (în medie 2 săptămâni).
- menținerea secreției lactate prin stoarcerea sânilor.
- reintroducerea laptelui de mamă în condițiile excluderii din dieta acesteia a alergenilor majori (lapte, ou, soia).

Restricționarea laptelui și derivatelor din dieta mamei pot fi urmate de carențe; de aceea se vor profilactiza cu surse alternative specifice alimentului eliminat și aport de 1 g de calciu pe zi (143).

Răspunsul clinic favorabil la eliminarea proteinelor din lapte din dieta maternă permite continuarea alăptării până dincolo de vârsta de 1 an (18-24 luni), laptele mamei rămânând singura sursă de lapte.

În evoluție dobândirea toleranței digestive (situație rară la această vârstă!) va permite reintroducerea treptată a proteinelor din lapte de vacă în dieta maternă. Prezența unor mici cantități din aceste proteine în intestinul

Scanned with OKEN Scanner

sugarului (aduse de laptele mamei) contribuie la dezvoltarea toleranței digestive.

La sugarul alergic alimentat artificial (lapte de vacă, formule din lapte de vacă sau cu laptele altor specii) se recomandă alimentație cu substituenți de lapte în care proteinele sunt **extensiv hidrolizate** (GM mai mică de 1300 Da - EPSGHAN sau mai mică de 3000 Da – AAP). Hidroliza parțială a proteinelor din lapte (formule hipoalergenice HA) favorizează persistența unor molecule cu potențial alergizant care mențin active releele răspunsului alergic (144). Ghidul DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy) al OMS din 2010 recomandă acest tip de alimentație până la vârsta de 2 ani.

Ghidul precizează necesitatea recomandării substituenților de lapte în funcție de gravitatea și evoluția manifestărilor APLV (145):

- în alergia mediată IgE cu risc scăzut de anafilaxie se introduce formula cu proteina extensiv hidrolizată sau, cel puțin la început, formulă pe bază de aminoacizi cu trecerea la forma extensiv hidrolizată după ameliorarea clinică.

- în alergia mediată IgE cu risc crescut de anafilaxie prima recomandare va fi formula pe bază de aminoacizi și ulterior, după ameliorarea clinică, formula extensiv hidrolizată. Formulele pe bază de soia se pot recomanda, cu prudență, ca o a treia posibilitate, la sugarul peste vârsta de 6 luni.

- în alergia non IgE cu manifestări gastrointestinale asociate sau nu cu manifestări extra-digestive, în funcție de severitate, se introduce formulă pe bază de aminoacizi sau, de la început, formulă extensiv hidrolizată. Nu sunt recomandate formulele de soia.

- în esofagita eozinofilică se recomandă alimentația numai cu formule bazate pe aminoacizi.

- în sindromul Heiner prima recomandare este formula pe bază de aminoacizi, a doua recomandare formula cu hidrolizare extensivă a proteinelor, a treia recomandare formulă de lapte vegetal (soia – peste vârsta de 6 luni).

Hidrolizarea proteinelor din lapte (degradare enzimatică) duce la pierderea epitopilor tipici, alergeni care leagă IgE specifice. Studii recente au evidențiat proprietățile imuno-modulatoare ale hidrolizatelor: fortificarea barierei intestinale, modularea diferențierii LT, de la subtip LTh2 către LTh1 sau LTreg., scăderea inflamației prin reducerea producerii de citokine în celulele epiteliale, macrofage, LT. Prin legare la receptorii toll-like (TLR2 și TLR4) crește capacitatea acestora de recunoaștere a patogenilor și, probabil, induce producerea de celule dendritice tolerogene (146).

Scanned with OKEN Scanner

După introducerea în alimentație a formulelor hidrolizate extensiv ameliorarea clinică este așteptată într-un interval de cel puțin 2 săptămâni. În lipsă de răspuns se introduce o formulă pe bază de aminoacizi. Eșecul dietei cu hidrolizate extensiv poate depinde de un potențial alergenic rezidual al preparatului sau de intoleranța pentru alte componente din preparat (altele decât moleculele rezultate din hidrolizarea proteinelor). Pe de altă parte gustul mai puțin plăcut și costurile mari sunt cauze frecvente de eșec în alimentația cu hidrolizate extensiv.

Aceste formule de lapte dietetic sunt îmbogățite cu nutrienți (pentru a dobândi calitățile formulelor integrale de lapte): grăsimi, proteine din alte surse, calciu, vitaminele D, B_{12}, A, B_6, acid pantotenic, fosfor. Mai mult, nu conțin lactoză, ceea ce le conferă tolerabilitate în cazul asocierii unui deficit de lactază secundar inflamației alergice intestinale. Renunțarea la acest „lapte medicament" are consecințe nutriționale negative importante. Povara economică a familiei poate fi acoperită de investițiile în cadrul unor programe naționale specifice privind nutriția copilului bolnav.

„Laptele" vegetal conținând proteine hidrolizate din soia, orez, nucă de cocos, migdale, nu acoperă toate nevoile nutriționale ale sugarilor. Formulele de soia pot produce agravări prin alergii încrucișate și reduc absorbția mineralelor datorită conținutului în izoflavone și acid fitic. În alergia mediată IgE reacția încrucișată cu alergeni din soia are o frecvență estimată la 10-15% și, mult mai mare (20-60%), în alergia non IgE (147).

Alimentația complementară (diversificarea) se introduce după vârsta de 4 luni, ideal, pe fondul alimentației naturale, ținând seama de existența APLV, fără aport de lapte și/sau derivate în alimentația copilului și a mamei care alăptează. La sugarii cu APLV din mame cu hipo/agalactie alimentați cu substituent extensiv hidrolizat sau cu alte hidrolizate proteice se vor îndeplini aceleași condiții pentru diversificarea alimentației.

Se asigură aportul treptat de macro și micro nutrimente din surse alternative pentru a acoperi carențele secundare excluderii laptelui și derivatelor (117):

- proteine din carne, pește, păsări de curte, ou (cu atenție la asocierea alergiei la ou), soia (boabe sau lapte de soia), alte legume, nuci.
- grăsimi: uleiuri vegetale, margarină fără lapte, avocado, carne, pește, păsări de curte, nuci, semințe.
- calciu: formule alternative de „lapte" îmbogățite (soia, orez, migdale, nucă de cocos, ovăz), tofu fortifiat cu calciu, sucuri fortifiate cu calciu.
- vitamina D: alternative de „lapte" îmbogățite, margarină fără lapte fortifiată, gălbenuș, ficat, ulei de pește, pește gras.

Scanned with OKEN Scanner

- vitamina A: sursa de retinol din ficat, gălbenuș, margarină fără lapte fortifiată; sursă de caroten: frunze verzi, sucuri și vegetale (brocoli, spanac, morcovi, cartofi dulci, pepene, piersică), băuturi alternative de lapte îmbogățite cu vitamina A.

- acid pantotenic: carne, vegetale (brocoli, cartofi dulci, cartofi obișnuiți, produse din tomate), gălbenuș, grâu întreg, legume.

- riboflavina: frunze verzi, produse de grâu întreg.

- vitamina B_{12}: carne, pește, gălbenuș și alternative de „lapte" cu cereale fortifiate, drojdie.

- aport medicamentos, individualizat, de calciu și vitamine adaptat necesarului în funcție de evoluția statusului nutrițional și agresivitatea corticoterapiei.

Peste vârsta de 1 an se menține excluderea proteinelor din lapte de vacă integral, administrând în continuare hidrolizate extensive sau aminoacizi (în funcție de severitatea manifestărilor APLV), *ținând seama că trebuie acoperite, cu variate alimente solide și micro-nutrimente, două treimi din necesarul caloric zilnic* (145).

Dieta de excludere poate fi temporară (pe perioade variate) sau permanentă în funcție de evoluția clinică.

În istoria naturală a APLV dobândirea toleranței pentru aceste proteine apare în primii ani ai copilăriei. Caubert J.C. și col. (2017) sugerează că dobândirea toleranței naturale este anunțată de scăderea diferențelor în intensitatea legării IgE și IgG4 la proteinele alergizante din laptele de vacă (148).

Bishop J.M. și col. (1990) (citat de 149) au supravegheat evoluția naturală a APLV într-un lot de 100 copii diagnosticați între 1 lună și 4 ani; evaluarea prin probă de provocare la vârsta de 5 ani a evidențiat dobândirea toleranței naturale la 67% dintre cei cu alergie mediată IgE și 86% în cazul medierii non IgE.

Alte evaluări clasice avansau procente optimiste de până la 80% la vârsta 4-6 ani. Totuși, Sckripak J.M. (2007) într-un studiu prospectiv pe un lot semnificativ de copii cu APLV, mediat IgE, a constatat apariția toleranței digestive și rezoluția alergiei la 4 ani 19%, crescând la 42% la 8 ani, 64% la 12 ani și 79% la 16 ani (150).

Wood R.A. și colab. 2013 a semnalat că 25% dintre copiii cu testul cutanat pozitiv la proteinele din laptele de vacă, la vârsta de 1 an, au rămas alergici la vârsta de 3 ani și 21% dintre aceștia au fost alergici la vârsta de 16 ani, cei mai mulți devenind polisensibilizați și evoluând cu multimorbidități alergice (151).

Scanned with OKEN Scanner

Durata regimului restrictiv pentru lapte și derivate este variabilă, individualizată în funcție de forma clinico-biologică a APLV. Experiențele acumulate sugerează tatonarea toleranței digestive după vârsta de 1 an sau *cel puțin după 12-18 luni de remisiune clinică sub regim restrictiv*, perioadă probabilă a apariției vindecării pe cale naturală. Prelungirea duratei regimului restrictiv este influențată de severitatea manifestărilor clinice a APLV, istoricul atacurilor acute (anafilaxie!), valorile mult crescute ale IgE serice specifice proteinelor din laptele de vacă, dimensiunile răspunsului cutanat. Valorile mult crescute ale IgE semnalează evoluția persistentă a APLV însoțită de riscul accidentelor anafilactice.

Pe de altă parte, o dietă restrictivă îndelungată poate fi urmată de o reacție alergică fatală provocată de introducerea laptelui sau a derivatelor sale. Stabilirea momentului dobândirii toleranței digestive este dificilă ținând seama că este posibilă și persistența pozitivității testului cutanat pozitiv la un bolnav aflat deja în remisiune (152).

Inducția toleranței orale prin reintroducerea laptelui de vacă în stare naturală sau ca formulă de lapte praf trebuie precedată de o probă de provocare efectuată sub supraveghere medicală, în spital pentru APLV severă și în ambulatoriu pentru formele clinice ușoare. Proba de provocare pozitivă sau apariția simptomelor alergiei pe parcursul desfășurării protocolului de reintroducere a laptelui, determină întreruperea acestuia și reluarea (cu repetarea probei de provocare) după 6 sau 12 luni de regim restrictiv (în funcție de severitatea APLV) (153).

La eșecul reintroducerii laptelui poate contribui imaturitatea intestinală (vârsta prea mică), prezența unei inflamații, a dismicrobismului intestinal, asocierea altor alergii alimentare nediagnosticate și/sau netratate, frecvent provocate de alergeni ascunși (154).

Metode de desensibilizare (reintroducerea laptelui de vacă prin metode simple, rapid progresive.

Paupe J. (1994) a recomandat un protocol care cuprinde:

- efectuarea obligatorie a unui test labial care constă în aplicarea a 3 picături de lapte diluat 1/10 la o comisură labială, urmată de observație clinică cu durata de 20 minute. Dacă nu apar simptome se continuă testul prin aplicarea a 3 picături de lapte nediluat la cealaltă comisură. Dacă în interval de 20 minute apare eritem peri-bucal ± edem al buzelor, se oprește introducerea laptelui.

- la bolnavul asimptomatic (sau chiar în prezența unor manifestări foarte ușoare) se continuă protocolul cu introducerea în gură a laptelui nediluat la intervale de 20 minute astfel: 1 picătură → 20 minute → 5 picături → 20 minute → 10 picături → 20 minute → 2 ml.

Scanned with OKEN Scanner

- în continuare se mărește la 30 minute intervalul de timp între administrările orale de lapte administrându-se 5-10-20-50-100 ml. Protocolul este astfel realizat în 150 minute.

Proba se oprește în oricare moment dacă apar simptomele alergiei. În absența acestora bolnavul poate consuma 100 ml. lapte/zi pe o durată de timp variabilă, toleranța dobândită fiind individualizată. Mai mult, autorul a recomandat pentru bolnavii asimptomatici introducerea după un timp a una linguriță de brânză de vaci (bine stoarsă) amestecată în piure de legume, urmând o perioadă de observație de 7-10 zile.

S-au raportat recăderi ale APLV în 20-40 zile; copiii cu valori mici sau moderate ale IgE specifice proteinelor laptelui de vacă au un răspuns mai bun la desensibilizare (155).

Kleinman R.E. 2004 (citat de 5) a recomandat o reintroducere mai agresivă a laptelui de vacă cu următoarele doze zilnice distribuite pe prânzuri (dimineața-prânz-seara):

- prima zi 1 – 3 – 5 ml
- a doua zi 10 – 30 – 50 ml
- a treia zi 100 – 150 ml

Apariția simptomelor de alergie în oricare moment impune oprirea probei. Se administrează laptele bine fiert după un mic aport alimentar și se evită efortul fizic timp de 3 ore. Copilul va putea consuma zilnic cantitatea tolerată, băută sau înglobată în produs de patiserie.

Iordăchescu F., Stoicescu M. (2007) citează o tehnică de desensibilizare în 34 zile, desfășurată în spital cel puțin în primele 7 zile. Se administrează lapte nediluat în doze distribuite dimineața, la prânz și seara, în următorul ritm:

- ziua I 1 – 2 – 4 pic.
- ziua II 8 – 16 – 32 pic.
- ziua III 64 – 128 pic.
- ziua IV 7 ml. (continuând până în ziua a VII-a)
- la domiciliu, se crește cantitatea cu 1 ml/zi timp de 15 zile și în continuare cu 2 ml/zi încă 15 zile. Ulterior regim liber (5).

Imunoterapia orală (ITO) constă în introducerea laptelui de vacă pornind de la doze foarte mici de lapte diluat, crescând lent cantitatea de lapte (mai puțin diluat, apoi integral) la anumite intervale de timp (luni, ani) conform protocolului abordat. Prin această metodă se induce deprimarea unor relee importante ale răspunsului alergic rezultând remisiuni durabile.

Patriarca G. (2007) aplicând un protocol de ITO cu durata de 177 zile, la copii sub 16 ani, a obținut toleranță digestivă pentru 130 ml lapte consumat de 2-3 ori/săptămână, la 85,7% cazuri. Din experiența autorilor

Scanned with OKEN Scanner

copiii la care APLV nu s-a remis natural în primii 3-4 ani, pot beneficia de ITO pentru a deveni toleranți cel puțin pentru laptele ascuns în preparate (156).

Berti I. și colab. (2019) au aplicat ITO la sugari (3-11 luni) cu simptome de hipersensibilizare de tip imediat (apărute în prima oră după ingestia laptelui de vacă) și mecanism IgE dovedit, după următorul protocol (157):

- probă de provocare orală (efectuată în spital) cu lapte de vacă: la fiecare 30 minute 3 doze de 1,5 ml și o ultimă doză de 10 ml; copiii simptomatici încă de la prima doză sau ulterior au fost excluși din lot.
- protocolul de continuare a ITO la domiciliu:
  = administrare zilnică a dozei maxime tolerate în spital (în cadrul probei de provocare) timp de 3-4 săptămâni.
  = în continuare la fiecare 3-4 săptămâni s-a dublat doza de lapte sub supraveghere medicală; dacă a fost bine tolerată s-a recomandat continuarea la domiciliu încă 3-4 săptămâni după care o nouă dublare se efectuează tot sub supraveghere medicală.
  = dobândirea toleranței a 40 ml lapte primiți zilnic timp de 2 săptămâni a permis introducerea următoarelor etape: creșterea dozei cu 5 ml/săptămână până la 50 ml, creșterea dozei cu 10 ml/săptămână până la 100 ml, apoi creșterea dozei cu 10 ml la fiecare 3 zile până la 150 ml.

Acest protocol de ITO a fost îndeplinit la 66 din totalul de 73 sugari luați în studiu. Durata medie a dobândirii toleranței pentru 150 ml lapte/zi a fost de 5 luni. La finalul protocolului IgE serice specifice proteinelor din lapte au scăzut semnificativ pentru laptele total și beta-lactoglobulină; IgG4 au crescut semnificativ pentru alfa-lactalbumină, beta-lactoglobulină și cazeină.

Există probabilitatea ca unii sugari din lot să fi dobândit în mod natural toleranța, totuși experiențele acumulate au demonstrat că toleranța naturală se dobândește pentru majoritatea în primii 4-5 ani.

Dobândirea toleranței parțiale prin ITO la sugari contribuie la reducerea riscului de reacții alergice severe la contactul cu proteinele laptelui de vacă sub formă de alergeni ascunși în diverse preparate. De asemenea facilitează ITO introdusă la vârsta de 4-5 ani (158).

În APLV cu manifestări gastro-intestinale sunt dominante IgE specifice pentru beta-lactoglobulină. Antigenicitatea acesteia este modificată diferit de temperaturi foarte înalte, hidroliză enzimatică simplă sau combinată cu presiune înaltă. Hidrolizatul de beta-lactoglobulină, obținut în prezența tripsinei, este un candidat la ITO (metodă prin administrare de

Scanned with OKEN Scanner

peptide). Sunt menținuți epitopii reactivi cu celulele T și reduși cei cu celulele B (159).

ALERGIA LA OU

Oul aduce în dietă proteine, vitamine (B_{12}, B_6, D), acid pantotenic, biotină și seleniu. Alergia este provocată mai ales de proteine din albuș, mai rar din gălbenuș, dar există și sensibilizări concomitente (ovomucoid, ovalbumină, conalbumină, lizozim+alergeni din gălbenuș). IgE față de alergenii din oul de găină reacționează încrucișat cu alergenii din oul de gâscă, rață și în 5% cazuri din carnea de pui.

Principiile alimentare aduse de ou se găsesc și în alte alimente, astfel că, dieta de eliminare a oului nu afectează mult nutriția în condițiile unui aport alimentar variat (160).

Alergia la ou la copil (1-2% la sugari) se situează ca frecvență pe locul al doilea după APLV, cu care poate fi asociată (ca și cu alte sensibilizări alimentare). La copilul mic se exprimă clinic frecvent prin dermatită atopică sau urticarie; 5% din cazuri pot prezenta șoc anafilactic. Simptomele respiratorii prezente și la vârstă mică (wheezing recurent) se pot agrava prin asocierea frecventă (40%) a alergiei la acarieni, conturându-se un astm bronșic alergic persistent, diagnosticat la vârsta 3-5 ani. Persistența eczemei alergice cu mecanism IgE a fost corelată cu prezența IgE cu afinitate joasă față de ovomucoid (161).

Riscul reacției alergice la ou însoțește o gamă largă de produse dietetice în care se găsește ca ingredient (alergen ascuns). Se pot consuma cu prudență preparate în care oul este supus unui grad înalt de procesare termică, sau, în condiții mai bune de siguranță, preparatele cu substituente de ou.

Urisu și colaboratorii (1997) au demonstrat că 50% dintre bolnavii alergici la ou devin toleranți dacă oul a fost fiert la 100^0 timp de 60 minute. Alergenii din albuș au sensibilitate termică diferită: ovomucoidul, ovalbumina și ovotransferina sunt termolabili; lizozimul și serumalbuminele au sensibilitate termică crescută. Ca și pentru lapte, expunerea prelungită la temperaturi ridicate alterează structura tridimensională a proteinelor, distrugând epitopi conformaționali, condiție care scade capacitatea moleculei alergenice de a se lega la IgE specifice. S-a emis și ipoteza „efectului matricei" care sugerează că zahărul și grăsimile care însoțesc oul în diverse preparate culinare, acoperă epitopi (162).

Studiul tolerabilității pentru ou, preparat singur sau inclus în prăjituri, a dus la concluzia că toleranța crește dacă se prepară la temperaturi egale sau

Scanned with OKEN Scanner

mai mari de 90° timp de 30 minute. Proba de provocare negativă după consumul de brioșe confirmă tolerabilitatea (163).

Procesate corect la temperaturi foarte înalte, preparatele care conțin lapte și ou pot contribui la dobândirea toleranței pentru acești alergeni; fierberea prelungită a laptelui îi crește de 16 ori tolerabilitatea, iar a oului de 14 ori, concomitent cu coborârea vârstei de dobândire a toleranței naturale de la aproximativ 6-7 ani la 3-4 ani (164).

În istoria naturală dobândirea toleranței la ou apare la vârsta medie de 3-4 ani (aproximativ 50% cazuri). Persistența de-a lungul vieții este anunțată de valori constant crescute ale IgE specifice față de ovomucoid asociindu-se în timp și cu alte sensibilizări alimentare și/sau la acarieni (165).

Ca și în cazul altor AA se impune realizarea aderenței părinților la dieta de eliminare a oului. *Este necesară reducerea expunerii la acarieni a copilului alergic la ou datorită frecvenței cu care se asociază acești alergeni, situație însoțită de riscul unei alergii respiratorii persistente.*

Studii prospective au demonstrat că detectarea IgE specifice pentru ou la vârsta de sugar are valoare predictivă pozitivă de 70% pentru apariția alergiei respiratorii la vârsta de 7 ani (166).

ITO poate fi recomandată de la vârsta de 4-5 ani la copiii cu fenotip persistent al alergiei la proteinele din ou (aproximativ 50% din totalul alergicilor la ou). Studiile sunt încă puține, heterogene, efectuate pe loturi mici (167).

ALERGIA LA GRÂU

Bolile corelate cu glutenul (cea mai complexă proteină structurală) se diferențiază clinic și epidemiologic datorită căilor patogenetice diferite. Astfel au fost departajate: *alergia mediată IgE, boli cu mecanism non-IgE* (boala celiacă, dermatita herpetiformă și ataxia provocată de gluten) și a treia categorie cuprinzând *sensibilizarea la gluten, descoperită întâmplător, posibil mediată imunologic* (168).

Glutenul din grâu este echivalentul proteinelor toxice din secară, orz, ovăz, care induc o patologie imunologică asemănătoare.

Grâul conține proteine clasificate pe baza solubilității: albumine și globuline solubile în apă și soluții electrolitice și insolubile în aceste medii, gliadina și glutenina. Fracțiunile solubile conțin alergeni majori ca inhibitorii α-amilazei și ai α-amilazei/tripsinei care provoacă sensibilizare pe cale orală și inhalați (alergia respiratorie a brutarilor). Gliadinele și gluteninele sunt alergeni majori care induc răspuns imun mediat IgE. Gliadinele sunt

Scanned with OKEN Scanner

implicate patogenetic și în boala celiacă (hipersensibilizare mediată celular) și în anafilaxia din efortul postprandial (ω-5 gliadina) (33).

Răspunsul alergic mediat IgE (implicând activarea limfocitului Th2) are consecințe clinice tipice (variabile ca frecvență, asociere, durată): dermatologice, respiratorii și/sau intestinale, anafilaxie (17,7% din totalul reacțiilor anafilactice induse de alimente, în Japonia) (169).

Sensibilizarea precoce la gluten însoțită de leziuni inflamatorii intestinale importante (specifice celiakiei) determină permeabilitate crescută pentru alergeni alimentari. Este favorizată polisensibilizarea și asocierea precoce a unor manifestări din categoria celor dependente de IgE. Astfel, bolnavii cu trăsături genetice particulare ca istoricul familial pozitiv pentru celiakie și apartenență la HLA-DQ_2 pot prezenta AA dependentă de IgE provocată de alergeni din grâu și alți alergeni alimentari (polisensibilizări) care precede debutul clinic și apariția markerilor serologici ai celiakiei. Predispoziția pentru polisensibilizări, în evoluție, favorizează sensibilizarea la polen, deci asocierea unei patologii respiratorii (rinită alergică și astm bronșic cu evoluție cronică) (170).

Sensibilizarea la grâu se tratează obligatoriu prin excluderea din dietă a produselor de patiserie care conțin gluten: pâine, paste făinoase, biscuiți, prăjituri etc. De asemenea se exclud preparate care conțin glutenul ca ingredient minor sau ca alergen ascuns: produse condimentate și marinate, supe, sos, bomboane, jeleuri.

Grâul întreg, cerealele îmbogățite, pâinea și alte produse de patiserie sunt sursa majoră (peste 50% din necesar) de hidrocarbonate, fibre, fier, tiamină, riboflavină, niacină și sursă semnificativă de vitamină B_6. Asigurarea nevoilor nutriționale cu surse dietetice alternative este obligatorie la copil pentru a evita patologia nutrițională indusă de dieta de excludere.

Surse alternative de macro și micro-nutrimente în dieta de eliminare a grâului (171):

• Macro-nutrimente

- hidrocarbonate: amarant, hrișcă, porumb, mei, orez, sorg, quinoa, fructe, legume, salate.
- fibre: fructe, salate, legume, alternative ale produselor de grâu întreg.

• Micro-nutrimente

- surse de tiamina: produse alternative de grâu întreg îmbogățite cu tiamină, nuci, legume, ficat, carne de porc, semințe de floarea soarelui.
- surse de riboflavină: produse alternative de grâu întreg îmbogățite cu riboflavină, lapte, salate din frunze de culoare verde închis.

Scanned with OKEN Scanner

- surse de niacină: produse alternative de grâu întreg îmbogățite cu niacină, carne, pește, păsări de curte, ficat, alune, semințe de floarea soarelui, legume.

- surse de acid folic: produse alternative de grâu întreg îmbogățite cu acid folic, ficat de vită, salate din frunze de culoare verde închis, legume, semințe.

- surse de fier:

= fier heminic: carne, ficat, pește, fructe de mare, păsări de curte.

= fier non-heminic: produse alternative de grâu întreg, legume, fructe uscate.

Alimentele preparate în casă cu făină din surse alternative și oferta de produse gluten-free asigură aportul nutrițional corespunzător.

Toleranța pentru alergeni din grâu poate fi dobândită precoce, încă din perioada de sugar; persistența alergiei până la vârsta de școlar semnează evoluția cronică a bolii. Prezența unui titru crescut de IgE specifice și istoricul de anafilaxie sunt elemente de pronostic sever (172).

ITO în aceste cazuri se însoțește de reacții sistemice severe. Nagakura K. și colab. propun ITO cu doze mici de proteină din grâu pe baza rezultatelor obținute pe un lot de 597 pacienți (vârsta 5-18 ani). S-a obținut toleranță pentru 53 mg./zi proteină din grâu la 69% cazuri, dintre care 9% au tolerat 400 mg./zi conținuți într-un biscuit. Desensibilizarea cu doze mici de alergen reduce riscul de anafilaxie provocată de ingestia cantităților mici sub forma de alergen ascuns (173).

ALERGIA LA ALUNE

Are o prevalență crescută, raportată diferit în funcție de consumul alunelor (în SUA 1,8%, în Anglia 24% din totalul alergiilor alimentare). Sensibilizarea la alergeni din alune se poate dobândi la sugar pe cale trans-cutanată prin aplicarea dermato-cosmeticelor care conțin unt/ulei de alune, pe cale digestivă prin transferul alergenilor din laptele de mamă. După vârsta de 3 ani alergia apare la indivizi predispuși prin consumul alunelor și al produselor care conțin făină de alune, pe cale cutanată sau prin inhalarea de particule din aer.

Alergenii din alune sunt termostabili și rezistenți la acțiunea enzimelor digestive, responsabili de aproximativ 70% din accidentele anafilactice alimentare; sunt considerați prototipul alergenilor alimentari majori. Dobândirea naturală a toleranței digestive este tardivă și apare numai la 20% cazuri. Riscul de reacții alergice încrucișate cu alergeni din nuci a fost raportat la 35% dintre copiii cu alergie la alune. Alergia încrucișată cu alte legume este

Scanned with OKEN Scanner

rară (5%), deoarece aluna este mai degrabă legumă, cu excepția mazării (care din acest motiv este înscrisă ca alergen major) (174).

Implicațiile clinice sunt importante prin frecvența reacțiilor anafilactice la cantități infime de alergen ingerate accidental sau ca alergen ascuns, cât și prin participarea acestor alergeni în sindroame de polisensibilizare însoțite de o patologie alergică cu potențial de cronicizare.

Numeroase raportări pledează pentru prevenția primară a alergiei la alune prin introducere precoce a făinii de alune în cantități mici în alimentația sugarilor, cu atenție sporită la cei cu risc familial. Dobândirea spontană a toleranței orale pentru alune a fost estimată la numai 15-20% cazuri. ITO reprezintă o posibilitate de tratament dar este necesar un protocol cu standardizarea tehnicii. A fost semnalată esofagita eozinofilică la copil în urma ITO la alune.

Nozawa A. și col. (2014) au aplicat un protocol de tip „rush" în ITO (în condiții de spitalizare) la copii cu alergie severă la alune,sub monitorizare clinică și a valorilor anticorpilor specifici de tip IgE și IgG4 față de Ara h 1,2,3. Au fost tratate prompt complicațiile inerente ale acestei metode. S-a obținut toleranță persistentă (verificată la 36 de luni) pentru consumul unor cantități individualizate de alune. Rezultatul favorabil obținut la 16/18 copii înrolați în studiu sugerează eficacitatea acestei metode; numai 2 din 16 cazuri au prezentat ulterior anafilaxie indusă de efort după consumul de alune. Anticorpii IgE specifici față de antigenii Ara h 2,3 au scăzut iar valorile IgG4specifice au crescut la diferență semnificativă față de cele inițiale (la debutul studiului) (175).

Eliminarea alunelor din dieta mamei care alăptează și din dieta copiilor cu risc major de alergie nu are consecințe nutriționale majore. De asemenea sunt contraindicate dermato-cosmeticele cu componente din alune la mama care alăptează pentru evitarea contaminării copilului prin contact tegumentar (117,174).

ALERGIA LA PEȘTE

Parvalbuminele, proteine musculare din pește, au un potențial alergizant înalt care se poate reduce prin preparare termică. Speciile de pește frecvent implicate în sensibilizare și alergie sunt tonul, sardinele, morunul, somonul, păstrăvul, bibanul.

Consumul de pește se poate însoți de reacții alergice false (reacții nonimune) datorită conținutului natural crescut de histamină (ton, sardine, macrou) sau conținutului crescut de histamină dobândit prin alterare (risc frecvent!). Frecvent peștele poate fi contaminat cu microbi sau paraziți.

Scanned with OKEN Scanner

Introducerea peștelui în alimentația copiilor alergici sau la cei cu risc crescut de alergie trebuie precedată de explorarea sensibilizării individualizat pentru fiecare specie.

ALERGIA LA KIWI

Poate fi rezultatul unei mono-sensibilizări, poate fi concomitentă cu alergia la polen, sau poate induce tablou clinic de alergie prin reacție încrucișată cu polenuri, cel mai frecvent cu polen de mesteacăn și ierburi (polinoză).

Clinic are un spectru larg de manifestări de la forma minoră a sindromului alergiei orale la wheezing și anafilaxie. Manifestările respiratorii sunt mai frecvente decât în alte alergii alimentare.

Studiile bazate pe chestionar, cele mai frecvente, semnalează o prevalență de 8% la copii din Suedia în vârstă de 7-8 ani și 39% la studenți în Danemarca. Verificarea alergiei declarate prin probă de provocare orală a depistat frecvența reală a alergiei la 0,5% într-o regiune a Turciei în care se cultivă intensiv kiwi (176).

BIBLIOGRAFIE

1. Johansson S.G., Dieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclarure for allergy for global use: report of the nomenclature. Review committe of word allergy organization, oct.2003. J Allergy Clin Immunol 2004,113:832-836.
2. Muraro A., Werfel T., Hoffman-Sommergruber K. et al. EEACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014,69:1008-1025.
3. Bischoff S., Crowe S.E. Gastrointestinal food allergy: new insight into pathophysiology and clinical perspectives. Gastroenterology 2005, 128:1089-1113.
4. Nowak-Wegrzyn A., Sampson H.A., Sicherer S.H. Food allergy and adverse reactions to foods. In Kligman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson's Textbook of Pediatrics. Elsevier Edition 20. 2016:1137-1143.
5. Iordăchescu F., Stoicescu M. Alergia alimentară: tratament dietetic. Pediatru.ro 2007,8:30-38.

Scanned with OKEN Scanner

6. Leru P. Rolul aditivilor alimentari și medicamentoși în declanșarea bolilor alergice. Journal of Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology 2007,4:12-16.
7. Bush R.K., Baumert J.L., Taylor S.L. Reactions to food and drug additives. In Burks. A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B. Middleton's Allergy Principles and practice. Ninth Edition. 2020:1326-1343.
8. Bock S.A., Sampson H.A. Evaluation of food allergy. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Priciples and Practice. Ed.2th Mosby 2011:477-484.
9. Prescott S.L., Pawankar K., Allen K. et al. A global survey of chanding patterns of food allergy burden in children. World Allergy Organ J 2013,6:21.
10. Sackeyfio A., Senthianathan A., Kandaswany P. et al. Guideline development group. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of Nice guidance. BMJ 2011,342:d747.
11. Venter C., Patel V., Grundy J. et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 10 years of life. Pediatr Allergy Immunol 2016,27:452-458.
12. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a sistematic review and meta-analysis. Allergy 2014,69:62-75.
13. Urisu A., Ebisawa M., Ito K. et al. Japanese guideline for food allergy 2014. Allergol Int 2014,63:399-419.
14. Berin C., Chehade M. Mucosal immunology-An overview. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis C.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. Third Edition Elsevier. 2016:365-370.
15. Mazzini E., Massimiliano L., Penna G., Rescigno M. Oral tolerance can be estabilished via gap jonction transfer of fed antigens from CX3CR1(+) macrophages to CD103(+) dendritic cells. Immunity 2014,40:248-261.
16. Hadis U., Wahl B., Sculz O. et al. Intestinal tolerance required gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in lamina propria. Immunity 2011,34:237-246.
17. Hawrylowicz C., MacGlashan D.W. Effector cells of allergy. In Holgate S.T., Curch M., Lichtenstein L.M. Allergy. Third Ed. Mosby 2007:351-373.
18. Mora J.R., von Andrian U.H. Differentiation and homing of IgA secreting cells. Mucosal immunol 2008,1:96-109.

Scanned with OKEN Scanner

19. Noval R., Burton O., Wise P. et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensivitation and anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2013,131:201-212.
20. Mayer L. Mucosal immunity-an overview. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R.S., Szefler S.J. Ed. Pediatric Allergy. Principles and Practice. Mosby 2003:473-477.
21. Wang J., Sampson H.A. Food allergy: recent advanced in pathophysiology and treatment. Allergy Asthma Immunol Res 2009,1:19-29.
22. Boisseieu D., Matarazzo P., Rocchiccioli F., Dupont C. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. Acta Pediatr 1997,86:1042-1046.
23. Elenius V.,Lahdesmaki T., Hietala M. et al. Food allergy in a child with de novo KAT6A mutation. Clin Transl Allergy 2017,7:19.
24. van Ginkel C.D., Petesson M.E., Dubois A.E.J., Kappelman G.H. Association of STAT6 gene variants with food allergy diagnosed by double-blind placebo-controlled food challenges. Allergy 2018,73:1337-1341.
25. van Ginkel C.D., Flokstra-de Blok B.M.J., Kollen B.J. et al. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are associated with clinical reactivity of foods. Allergy 2015,70:461-464.
26. Lunjani N., Satitsuksanoa P., Lukasik Z. et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. Allergy 2018,12:2314-2327.
27. Olivuori L., Mustonen K., Roduit C. et al. Immunoglobulin A and immunoglobulin G antibodies againt beta-lactoglobulin and gliadin at age 1 associate with immunoglobulin E sensitization at age 6. Pediatr Allergy and Immunol 2014,25:329-337.
28. Sampson H.A., Broadbent K.R., Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hipersensitivity. N Engl J med 1989,321:228-232.
29. Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E. et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. J Allergy Clin Immunol 2011,127(3):668-676.
30. Nicolaou N., Poorafshar M., Murray C. et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. J Allergy Clin Immunol 2010,125(1):191-197.
31. Holt P.G., Strickland D., Bosco A. et al. Distinguishing benign from pathologic Th2 imunity in atopic children. J Allergy Clin Immunol 2016,137(2):379-387.

Scanned with OKEN Scanner

32. Gray L.E.K., Ponsonby A.L., Collier F. et al. Deserters on the atopic march: risk factors, immune profile and clinical outcomes of food sensitized-tolerant infants. Allergy 2020,6:1404-1413.
33. Nowak-Węgrzyn A., Burks A.W., Sampson H.A. Reactions to foods. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., et al. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:1294-1325.
34. Muir A.B., Marckowitz J.E., Liacouras C. Allergic and eosinophilic gastrointestinal disease. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and practice. Ed.3th Elsevier 2016:399-408.
35. Lunardi C., Bambara L.M., Biasi D. et al. Elimination diet in the treatment of selected patients with hipersensitivity vasculitis. Clin Exp Rheumatol 1992,10:131-135.
36. Molkhou P. Food Allergies. Present and Future Problems. Publisher: The UCB Institute of Allergy. Brussels Belgium. 2000:27-29.
37. Restani P., Ballabio C., Lorenzo C. et al. Molecular aspects of milk allergens and their rol in clinical events. Annal Bioanal Chem 2009,395:47-56.
38. Bjorksten B., Kjellman B.N., Zeiger R.S.: Development and prevention of allergic disease in childhood. In Middleton E., Reed C., Ellis E. et al (eds). Allergy – Principles and Practice. 5th Edition, Mosby, 1998: 816-833.
39. Remington B.C., Baumert J.L., Bloom W.M. et al. Unintended allergens in precautionary labelled and unlabelled products pose significant risks to UK allegic consumers. Allergy 2015,70:813-819.
40. Michelsen-Huisman A.D. Accidental alergic reactions in food allergy: causes related to products and patients management. Allergy 2018,73:2377-2411.
41. Bidat E. Allergie alimentaire de l'enfant. Archives de Pediatrie. 2006,13:1349-1353.
42. Strom M.A., Silverberg J.S. Asthma, hight sever and food allergy are associated with caregiver-reported speech disorders in US children. Pediatr Allergy Immunol 2016,27:604-611.
43. Bock S.A. Diagnostic evaluation. Pediatrics 2003,111, 6:1638-1644.
44. Morita E., Marsuo H., Chinuki Y., Takahashi H. et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis – importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Alergol Int 2009,58:493-498.
45. Berbeder M. 2013 citat de Muraro A., Verfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014,69:1008-1025.

Scanned with OKEN Scanner

46. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S. et al. The diagnosis of food allergy: a sistematic review and meta-analysis. Allergy 2014,69:76-80.
47. Sicherer S.H., Katrina A., Gideon L. et al. Critical issues in food allergy: a National Academies Consensus report. Pediatrics 2017,140(2): e202170194.
48. Sampson H.A. Adverse reactions to foods. In Middleton E., Ellis F.E., Yunginger J.W. (eds) Allergy. Principles&Practice, Ed.Mosby 1998: 1162-1182.
49. Nieggemann B., Sielaff B., Beyer K. et al. Outcome of double-blind placebo-controlled food chellenge tests in 107 children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 1999,29:91-96.
50. Hill D.J., Hosking C.S., Reyes-Benito M.L.V. Reducing the need for food allergen chalenge in young children:comparison of in vitro with in vivo tests. Clin Exp Allergy 2001,31:1031-1035.
51. Dreborg S. Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. Pediatr Allergy Immunol 2001,12(suppl 14):24-30.
52. Luo Y., Zhang G.Q., Li Z.Y. The diagnostic value of APT for food allergy in children: a sistematic review and meta-analisis. Pediatr Allergy Immunol 2019,30:451-461.
53. James T. Allergy testing. Am Fam Physician 2002,66:621-626.
54. Rancé F., Dutau G. Labial food chellenge in children with food allergy. Pediatr Allergy Immunol 1997,8:41-44.
55. Sampson H.A. Food allergy – accurately identifying clinical reactivity. Allergy 2005, 60(suppl.79) :19-24.
56. Gupta R.S., Lau C.H., Hamilton R.G. et al. Predicting outcomes of oral food challenge by using the allergen specific IgE-total IgE ratio. J Allergy Clin Immunol Pract 2014,2:300-305.
57. Agache I., Bilo M., Braunstahl G.J. et al. In vivo diagnosis of allergic diseases-allergen provocation tests. Allergy 2015,70:355-365.
58. Nieggemann B., Lange L., Finger A. et al. Accute oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. J Allerg Clin Immunol 2012,130:261-263.
59. Moneret-Vautrin D.A., Kanny G. Allergies alimentaires. Rev Prat Paris 1996, 46:961-967.
60. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B.K., Bengtsson U. et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2004,59:690-697.
61. Muhsen S.A., Clarke A.E., Kagan R.S. Peanuts allergy: an overview. CMAJ 2003,168(12):1279-1285.

Scanned with OKEN Scanner

62. Sampson H.A., Ho I.J. Relation between food-specific IgE concentration and the risc of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 1997,100:444-451.
63. Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Castells M. et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy 2017,72:1006-1021.
64. Li J., Maggadottir S.M., Hakonarson H. Are genetic tests informative in predicting food allergy? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2016, 16:257-264.
65. Brough H.A., Cousins D.J., Munteanu A. et al. Il-9 is a key component of memory TH cell peanut-specific responsed from children with peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2014,134:1329-1338.
66. Segura N., Abos T., Compaired J.A. et al. Influence of profilin on sensibilization profiles determined by cutaneous tests and IgE to major allergens in polysensitised allergy. Clin Transl Allergy 2016, 6:23-75.
67. Jutel M., Blaser K., Akdis C.A. Histamine in chronic allergic responsed. J Invest Allergol Clin Immunol 2005,15(1):8.
68. Bock S.A., Munoz-Furlong A., Sampson H.A. Further fatalities caused by anaphylactic reaction to food, 2001-2006. J Allergy Clin Immunol 2007,119:1016-1018.
69. van Ree R., Clinical importance of cros reactivity in food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004,4:235-240.
70. Wang J. Oral allergy syndrome. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and practice. Ed.3th Elsevier 2016:409-412.
71. Ebner C., Birkner T., Valenta R. et al. Common epitopes of birch polen and apples-studies by western and northern blot. J Allergy Clin Immunol 1991,88:588-594.
72. Egger M., Mutschlechner S., Wopfner N. et al. Polen-food syndromes associated with weed pollinosis:an update from the molecular point of view. Allergy 2006,61:461-476.
73. Boyano-Martinez T., Pedrosa M., Belver T. et al. Peach allergy in spanish children: tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. Pediatr Allergy Immunol 2013,24:168-172.
74. Burton O.T., Oettgen H.C. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. Immunol Rev 2011,242:128-143.

Scanned with OKEN Scanner

75. Rosenberg C.E., Rothenberg M.E. Eosinofilic gastrointestinal disorder. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Hershey G.K.K., Peebles Jr. R.S. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:1075-1085.
76. Berghea C. Gastroenteropatii eozinofilice-aspecte clinice, etyiologice și de diagnostic. Alergologie. Revista profesioniștilor din sănătate. 2017:20-21.
77. Atkins D., Furuta G.T., Liacouras C.A., Spergel M. Eosinophilic esophagitis phenotipes: ready for prime time? Pediatr Allergy and Immunol 2017, 28:312-319.
78. Rocha R., Vitor A.B., Trindade E. et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. Eur J Pediatr 2011, 170: 1471-4.
79. Spergel M., Beausoleil J., Mascarenhas M. et al. The use of skin prick tests and patch test to identify causative foods in esophagitis eosinophilic. J Allergy Clin Immunol 2002,109:363-368.
80. Kagallwalla A.F., Sentongo T.A., Ritz S. et al. Effect of six-food elimination diet on clinica land histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol and Hepatol 2006,4:1097-1102.
81. Lexmond W.S., Hu L., Pardo M. et al. Accuracy of digital mARN profiling of esophageal biopsies as a nowel diagnostic approach to eosinophilis esophagitis. Clin Exp Allergy 2015,45:1317-1327.
82. Spergel J.M., Brown-Whitehorn T.F., Cianferoni A. et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. J Allergy Clin Immunol 2012,130:461-467e5.
83. Butz B.K., Wen T., Glich G.J. et al. Efficacy dose reduction, and resistence to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2014,147:324-333e5.
84. Cianferoni A., Spergel J.M. Eosinophilic esophagitis and gastroenteritis. Curr Allergy Asthma Rep 2015,15:58-65.
85. Khan S., Orenstein S.R. Eosinophilic gastroenteritis masquerading as pyloric stenosis. Clin Pediatr (Phila) 2000,39:55-57.
86. Shirai T., Hashimoto D., Suzuki K. et al. Succesful treatment of eosinophilic gastroenteritis with suplatast tosilate. J Allergy Clin Immunol 2001, 107:924-925.
87. Anveden-Heltzberg L., Finkel Y., Sanstedt B., Karpe B. Proctocolitis in exclusively breast-fed infants. Eur J Pediatr 1996,155:464-467.
88. Rothenberg M.E. Eosinophylic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol 2004,113:11-28.

Scanned with OKEN Scanner

89. Meyer R., Lozinsky A.C., Fleischer D.M. et al. Diagnosis and management of non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI position paper. Allergy 2020,75:14-32.
90. Lake A.M. Food-induced eosinophilic proctocolitis. J Pediatr Gastro-Enterol Nutr 2000,30(suppl.1):S58-60.
91. Nowak-Wegrzyn A., Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Immunol 2009,9:371-377.
92. Ravelli A., Villanacci C. Chiapa S. et al. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood. Am J Gastro-Enterol 2008,103:2605-2612.
93. Lucarelli S., Di Nardo G., Lastrucci G. et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoalergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clincial observation. BMC Gastro-Enterol 2011,11:82.
94. Sicherer S.H., Nowak-Wegrzyn A. Enterocolitis, proctocolitis and enteropathies. In Leung D.Y.M., Szefler S.Z., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice 3th Ed. Elsevier 2016:392-398.
95. Pecora V., Prencipe G., Valuzzi R. et al. Inflammatory events during food-protein-induced enetrocolitis syndrom reaction. Pediatr Allergy Immunol 2017,28:460-470.
96. Chung H.L., Hwang J.B., Park J.J., Kim S.G. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. J Allergy Clin Immunol 2002,109:150-154.
97. Sopo M., Monaco S., Baldina L. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. Pediatr Allergy Immunol 2015,26:731-736.
98. Sicherer S.H., Egenmann P.A., Sampson H.A. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. J Pediatr 1998,133:214-219.
99. Shicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2010,125(suppl.2): S116-S125.
100. Fernandez B.N., Boyle R.J., Gore C. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. J Allergy Clin Immunol 2012,130:1199.
101. Murch S. Food alleries. In Guandalini S. Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Ed.Taylor et Francis 2004:319-346.
102. Kondo M., Fukao T., Omoya K. et al. Protein-losing enteropathy associated with egg allergy in a 5-month-old boy. J Invest Allergol Clin Immunol 2008,18:63-66.
103. Ulnap-Arida A., Ruhl C.E., Choung R.S. et al. Lower prevalence of celiac disease and gluten-related disorders in persons living in southern vs

Scanned with OKEN Scanner

northern latitudes of the United States. Gastroenterology 2017, 152: 1922-1932.e2.
104. Reilly N.R., Husby S., Sanders D.S. et al. Coeliac disease: tobiopsy or not? Nat Rev Gastroenterol hepatol 2018,15(1):60-66.
105. Rubio-Tapia A., Hill D., Kelly C.P. et al. ACG clinical guedelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J. Gastro-Enterol 2013, 108: 656-676quiz77. Green P.H., Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007,357:1731-1743.
106. Lupu V.V. Refluxul gastroesofagian la copil. Ed.Amalteea 2016:21-36.
107. Hurduc V., Dragomir D., Cavache A. Refluxul gastroesofagian și astmul bronșic la copil. Pediatru.ro 2007,6:3-31.)(Lupu V.V. Refluxul gastroesofagian la copil. Ed.Amalteea 2016:21-36.
108. Kavataio F., Carroccio A., Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. J Pediatr Gastro-Enterol Nutr 2000,30:S36-44.
109. Iacono G., Carroccio A., Kavataio F. et al. Fastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. J Allergy Clin Immunol 1997,97:822-827.
110. Alexoaie M. Alergia alimentară IgE mediată la sugar și copilul mic. Teză de doctorat UMF Iași 2012.
111. Daher S., Tahan S., Solé D. et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. Pediatr Allergy Immunol 2001,12:339-342.
112. Reiff M.I., Stein M.T. Attention-deficit/hyperactivity disorders evaluation and diagnosis. A practical approach in office practice. Pediatr Clin N Am 2003,50:1019-1048.
113. Pelsser L.M.J., Buitelaar J.K., Savelkoul H.F.J. ADHD as a (non) allergic hypersensitivity disorder: A hypothesis. Pediatr Allergy Immunol 2009,20:107-112.
114. Yukawa K., Iso H., Tanaka T. et al. Down regulation of dopamine transporter and abnormal behaviour in STAT6-deficient mice. Int J Mol Med 2005,15:819-825.
115. Schmitt J., Buke-Kirschbaum A., Tesch F. et al. Increased attention-deficit/ hyperactivity symptoms in atopic dermatitis are associated with hystory of antihistamine use. Allergy 2018,73:615-626.
116. Brooks M. Elimination diet may improve ADHD symptoms. Medscape-Medical News 2011.www.medscape.com
117. Groetch M., Sampson H.A. Management of food allergy. In Leung D.Y.M., Szefler S.Z., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice 3th Ed.Elsevier 2016:420-429.

Scanned with OKEN Scanner

118. Okada Y., Yanagida N., Sato S. et al. Heated egg york challenge predicts the natural course of hend's egg allergy: a retrospectice study. World Allergy Org J 2016:9-31.
119. Patel D.A., Holdford D.A., Edwards E., Caroll N.V. Estimating the economic burden of food-induced allergic reactions and anaphylaxis in the United States. J Allergy Clin Immunol 2011,128:110-115e5.
120. Food Standards Agency. Food Alergen Labeling. 2014 http://www.food.god.uk/business-industry/allergy-guide. Last accesed January 13,2014.
121. DRI report: Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fattyacids, Cholesterol, protein, Aminoacids (2002-2006) www.nap.edu
122. Tang M.L., Ponsonby A.L., Orsini F. et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomised trial. J Allergy Clin Immunol 2015,135:737-744.e8.
123. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S. et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE mediated food allergy. Allergy 2018, 73: 799-815.
124. Jones S.M., Burks A.W., Dupont C. State of art on food allergen immunotherapy oral, sublingual and epicutaneous. J Allergy Clin Immunol 2014,133:318-323.
125. Sampath V., Sindher S.B., Pinzon A.M.A., Nadeau K.C. Can food allergy be cured? What are the future prospects? Allergy 2020,75,6:1316-1326.
126. Burks A.W., Wood R.A., Jones S.M. et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: long-term follow-up of a randomized multicenter trial. J Allergy Clin Immunol 2015,135:1240-1248.
127. Syed A., Garcia M.A., Lyn S.C. Peanut oral immunotherapy results in increated antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FoxP3). J Allergy Clin Immunol 2014,133:500-10.e11.
128. Burks A.W., Jones S.M., Wood R.A. et al. Oral immunotherapy treatment of egg allergy in children. N Engl J Med 2012,367:233-243.
129. Ebisawa M., Ito K., Fujisawa T. et al. Japanese guidelines for food allergy 2017. Alergology International 2017,66:248-264.
130. Rolinck-Werninghaus C., Staden U., Mehl A. et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? Allergy 2005,60:1320-1322.
131. Canonica G.W., Cocs L., Pawankar R. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position papers 2013 update. World Allergy Organization J 2014,7:6.

Scanned with OKEN Scanner

132. Jones S.M., Sicherer S.H., Burks W. et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. J Allergy Clin Immunol 2017,139:1242-1252.
133. Nelson H.S., Lahr J., Rule R. et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injectionas of aqueous peanut extract. J Allergy Clin Immunol 1997,99>744-751.
134. Lin C., Lee I.T., Sampath W. et al. Combining antiIgE with oral imunotherapy. Pediatr Allergy Immunol 2017,28:619-627.
135. Andorf S., Purington N., Block W.M. et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Gastroenterol hepatol 2018,3:85-94.
136. Liour S.S., Tom A., Chan Y.H., Chang T.W. Treating IgE-mediated diseases via targeting IgE-expressing B cells using an anti-CepsilonmX antibody. Pediatr Allergy Immunol 2016,27:446-451.
137. Vasquez-Ortiz M., Turner P.J. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. Pediatr Allergy and Immunol 2016,27:117-125.
138. Lucendo A.J., Arias A., Tenias J.M. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a sistematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014, 113: 624-629.
139. Burks A.W., Laubach S., Jones S.M. et al. Oral tolerance, food allergy and immunotherapy: implications for future treatment. J Allergy Clin Immunol 2008,121:1344-1350.
140. Wahn U., Matricardi P., Bieber Th. et al. Food allergy in EAACI Journal's (2016). Pediatr Allergy Immunol 2017,28:825-830.
141. Goldberg M.R., Nachshon L., Sinai T. et al. Risck factors for reduced bone mineral density measurements in milk-alergic patients. Pediatr Allergy Immunol 2018,29:850-856.
142. Petersen T.H., Mortz C.G., Bindslev-Jensen C., Eller E. Cow's milk allergic children: Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? Pediatr Allergy Immunol, 2018,29:194-199.
143. Panel NI-SE, Boiche J.A., Assa'ad A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010, 126: S1-58.
144. Hochwallner H., Schulmeiter U., Swoboda I. et al. Infant milk formulas differ regarding their allefenic activity and induction of T-cell and citokine responses. Allergy 2017,72:416-424.

Scanned with OKEN Scanner

145. Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H., Bahna S.L. et al. WAO Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guedelines. Pediatr Allergy Immunol 2010,21(suppl.21):1-125.
146. Kiewiet M.B.G., Gros M., van Neerven J.J. et al. Imunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 2015,26:206-217.
147. Zeiger R.S., Sampson H.A., Bock S.A. et al. Soy allergy in infants and children with IgE associated cow's milk allergy. J Pediatr 1999, 134:614-622.
148. Caubert J.C., Liu J., Ahrens B. et al. Natural tolerance development in cow's milk allergic children: IgE and IgG4 epitope binding. Allergy 2017, 72:1677-1685.
149. Wood R.A. The natural history of food allergy. Pediatrics 2003,111,6:1631-1637.
150. Sckripak J.M., Matsui E.K., Mudd K. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2007,120:1172-1177.
151. Wood R.A., Sicherer S.H., Vickery B.P. et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. J Allergy Clin Immunol 2013, 131: 805-812.
152. Barbi E., Gerarduzzi T., Long G., Ventura A. Fatal allergy as a possible consecuence of long-term elimination diet. Allergy 2004,59,6:688-689.
153. Moneret-Vautrin D.A. Place de tests de provocation dans les diagnostiques de l'allergie alimentaire dans le cadre de rinithes et de l'asthme de l'enphant in 14e journée parisienne. Immuno-allergologie infantile: IFRA Paris,1986:45-49.
154. Staden U., Rolinck-Werninghaus C., Brewe F., Vahn U. et al. Specific oral tolerance induction in food allergy children: efficacy and clinical patterns reaction. Allergy 2007,62,11:1261-1269.
155. Paupe J. Allergie au lait de vache. In Paupe J., Scheinmann P., de Blick J. Alergologie pediatrique. 2e Edition Mėdecine- Sciences/Flammarion 1994:470-471.
156. Patriarca G., Nucera E., Pollastrini E. et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. Dig Dis Sci 2007,52:1662-1672.
157. Berti I., Badina L., Cozzi G. et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. Pediatr Allergy Immunol 2019,30:572-574.
158. Barbi E., Longo G., Berti I. et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in hospital „rusch" phase. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2012,44:18-25.

Scanned with OKEN Scanner

159. Ueno H.M., Kato T., Ohnishi H. et al. T-cell epitope-containing hypoalergenic betalactoglobulin for oral immunotherapy in milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 2016,27:818-824.
160. Alexoaie M., Ioniuc I. Alergia alimentară. In Moraru E., Rugină A., Murgu A. Boli imune la copil. Baze teoretice și practice. Ed.ARS Longa 2015:109-130.
161. Kawamoto N., Kamemura N., Kido H., Fukao T. Detection of ovomucoid-specific low-affinity IgE in infants and its relationship to eczema. Pediatr Allergy Immunol 2017,28:355-361.
162. Sampson H.A., Aceves S., Bock S.A. et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol 2014,134(1016-1025)e43.
163. Sopo S.M., Greco M., Cuomo B. et al. Matrix effect on baked egg tolerance in children with IgE-mediated hen's egg alergy. Pediatr Allergy and Immunol 2016,27:465-470.
164. Leonard S.A., Sampson H.A., Sicherer S.H. et al. Dietary baked eggs accelerates resolution of egg alergy in children. J Allergy Clin Immunol 2012,130:473-480el.
165. Savage J.H., Matsin E.C., Skripak J.M. et al. The natural history of egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2007,120(6):1413-1417.
166. Yunginger J.W. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2000,105:1077-1084.
167. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S. et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy 2018, 73:799-815.
168. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C. et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med 2012, 10:13.
169. Akiyama H., Imai T., Ebisawa M. Japan food allergen labeling regulation-history and evaluation. Adv Food Nutr Res 2011,62:139-171.
170. Martin-Munoz M.F., Rivero D., Perales A.D. Wheat allergy in celiac children. Pediatr Allergy Immunol 2016,27:92-106.
171. Groetch M., Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2013, 24:212-221.
172. Keet C.A., Matsui E.C., Dhillon G. et al. The natural history of wheat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2009,102:410-415.
173. Nagakura K., Yanagida N., Sato S. et al. Low-dose-oral immunotherapy for children with wheat-induced anaohylaxis. Pediatr Allergy Immunol 2020,31:371-379.

Scanned with OKEN Scanner

174. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol 2014,133:291-307.
175. Nozawa A., Okamoto Y., Moverane R. et al. Monitoring Ara h 1,2 and 3 sIgE amd sIgG4 antibodies in peanut allergic children receiving oral rush immunotherapy. Pediatr Allergy Immunol 2014,25:323-328.
176. Abdul M.H., Dereci S., Hacisalihoglu S., Orhan F. Is kiwi fruit allergy a matter in kiwi fruit-cultivating regions? A population, based study. Pediatr Allergy Immunol 2017, 28:38-43.

Scanned with OKEN Scanner

DERMATITA ATOPICĂ

- Dermatita atopică (DA), cea mai frecventă boală inflamatoare cronică a pielii, afectează afectează 10%-30% dintre copii (studii populaționale), mai frecvent pe cei atopici.
- În patogenia inflamației interacționează:
  - predispoziția genetică (ereditară sau dobândită epigenetic), constând în polimorfisme ale unor loci din complexul de diferențiere epidermală, ale unor gene ale răspunsului imun sau a unor receptori farmacologici.
  - factori de risc din mediu: alergeni, poluanți, microorganisme (disbioza intestinală, cutanată), modificări ale climei, factori individuali, neuropsihici, endocrini.
  - stilul de viață.
  - imaturități ale sistemului imun şi ale barierelor din calea alergenelor (dependente de vârstă) favorizează răspunsul mediat IgE (cel mai frecvent la copii), ceea ce favorizează debutul precoce al DA şi al altor manifestări alergice (concomitente sau ulterioare).
- Diagnosticul clinic al DA este conturat de: anamneză, prezența pruritului şi a uscăciunii, leziuni inflamatoare cu distribuție tipică (caracteristică vârstei), evoluția cu remisiuni şi recăderi (frecvente în prima decadă a copilăriei).
- Diagnosticul de laborator cuprinde explorări alergologice curente, determinări ale profilului citokinic, explorări genetice, investigații biochimice, imunologice, bacteriologice, în funcție de particularitățile evoluției şi prezența co-morbidităților şi a complicațiilor.
- Răspunsul la măsuri de prevenție primară (prenatală, postnatală) este variabil, individualizat. Nou-născutul „aşteptat" beneficiază de hidratare şi emoliente, alimentație naturală (începând cu colostrul), ulterior, consum de lapte de fermă nepasteurizat, expunere la mediul de fermă, evitarea dietei de tip vestic, menajarea microbiomului şi evitarea iritanților.

Scanned with OKEN Scanner

- **Abordare multidisciplinară terapeutică:**
  - **măsuri de corecție și susținere a barierei cutanate**
  - **măsuri dietetice în cazul asocierii alergiei alimentare**
  - **tratament antiinflamator topic (corticosteroizi, inhibitori de calcineurină, inhibitor de PDE4) nuanțat de gradul de activitate și evoluție a bolii (terapie reactivă și pro-activă), la nevoie tratament antimicrobian**
  - **influențarea răspunsului imun prin evitarea expunerii la alergeni, imunoterapie specifică, uneori imunosupresie**
  - **tratament anti-IgE, anti-celule și anti-receptori ai mediatorilor inflamației (recomandări încă limitate la copii)**
  - **modificarea mediului și stilului de viață**
  - **influențarea microbiotei**
  - **educație terapeutică**
  - **influențarea psiho-reactivității**
- **DA poate evolua asociată cu dermatita atopică de contact (DAC) al cărei mecanism patogenetic este diferit (iritativ – 80% cazuri și alergic – 20% cazuri, prin hipersensibilizare tip IV). Suprapunerea DAC determină agravarea și rezistența la tratament a DA. Se asociază măsuri profilactice și terapeutice specifice DAC.**
- **Evoluția și prognosticul DA depind în mare măsură de particularitățile individului, de precocitatea recunoașterii bolii și calitatea îngrijirilor acordate.**

Dermatita atopică este o boală cronică inflamatoare a pielii, care evoluează cu remisiuni și recăderi, caracterizată prin prurit intens și leziuni eczematoase în zone anatomice tipice. Sunt afectate preferențial fața, scalpul, zonele de extensie la sugar/copil și distribuție flexurală la copilul mare și adult (1).

O amplă meta-analiză recentă (33.060 publicații) a demonstrat că aceeași afecțiune este diagnosticată în termeni diferiți: dermatită atopică, eczemă atopică, eczemă infantilă, eczemă (fără alte specificații), eczemă flexurală, dermatită atopiformă, neurodermatită (constituțională atopică).

Termenul DA a fost tot mai frecvent utilizat, mai ales în ultimele decenii (82% din publicații) urmat de „eczemă" fără alte specificații (70,8%) sau eczemă atopică (1,2%). În 2003 OMS a introdus denumirea de „sindrom eczemă atopică/dermatită" (2).

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece există leziuni eczematoase şi în alte boli ale pielii, diagnosticul de „eczemă" fără alte specificații pare derutant, cu nuanță descriptiv-morfologică sau histologică (3).

Termenul DA a fost introdus de Sulzberger şi Cooke în 1933 la un deceniu după conturarea noțiunii de atopie de către Coca şi Cooke. Ulterior, acest termen a fost preluat în numeroase studii care au evidențiat heterogenitatea bolii privind: istoria naturală, fenotipurile clinice şi endotipurile rezultate din stratificarea bio-markerilor. Înscrierea diagnostică sub denumirea DA este justificată, mai ales la copii, la care patogenetic domină mecanismul IgE.

Denumirea unică internațională şi codificarea unică vor elimina dificultățile în evaluări epidemiologice, în domeniul investițiilor pentru cercetare şi vor reduce deruta pacienților, crescându-le receptivitatea pentru educația terapeutică (2).

Această inflamație cronică, intens pruriginoasă a pielii, afectează calitatea vieții la unul din patru copii şi la unul din zece adulți, evoluând cu suferințe fizice şi psihologice şi reprezentând o povară economică (4).

Bariera cutanată – formată în al treilea trimestru de sarcină, la naştere este completă structural, dar imatură funcțional, cel puțin până la vârsta de un an. Cu cât vârsta gestațională este mai mică, cu atât mai pregnante sunt imaturitățile (5):

- imaturitate structurală: stratum corneum şi epidermis mai subțiri; filamentele, fibrele, hemi-desmozomii mai mici şi reduse numeric, ceea ce scade fermitatea epidermului
- dezvoltarea insuficientă a stratum corneum: creşte pierderea de apă, căldură, creşte necesarul caloric, creşte absorbția toxinelor din mediu, scade apărarea anti-microbiană. Exprimarea peptidelor cationice anti-microbiene este scăzută
- mantaua acidă anti-bacteriană se dezvoltă lent
- stratul protector de vernix caseosa este scăzut
- numărul de melanocite este scăzut şi melanosomii sunt imaturi, ceea ce creşte susceptibilitatea la agresiunea razelor ultraviolete
- grăsimea subcutanată scăzută limitează termoreglarea şi capacitatea de redistribuire a medicamentelor solubile în grăsimi
- pierderea trans-epidermală de apă este de 10-15 ori mai mare la prematurii de 25 săptămâni, producând deshidratare hipernatremică, acidoză (risc de hemoragie intraventriculară) şi nevoi calorice crescute
- post-natal, bariera cutanată la prematuri atinge calitățile celei de la nou-născutul la termen în 2-8 săptămâni, în funcție de gradul prematurității.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvent DA apare ca prima manifestare clinică a bolii alergice, asociată cu alergia alimentară şi, ulterior, bolile alergice respiratorii. Această patologie are în comun activarea LTh2, creşterea IgE serice, eozinofilie şi hiperreactivitate la alergeni (6). Existența a 20% copii bolnavi cu DA fără dovezi ale sensibilizării IgE, este o dovadă a heterogenității bolii şi se menține ca obiectiv al numeroaselor cercetări genetice moderne.

EPIDEMIOLOGIE

Studiul ISAAC (1999) a estimat prevalența DA între 10-20% în totalul populației şi 17% la elevi în SUA, Europa de Nord şi Vest şi Japonia (7).

În prezent, DA este considerată cea mai frecventă boală cronică de piele la copii. Bieber (2010) menționează o prevalență de 15-30% la copii şi 2-10% la adulți în urma creşterii incidenței de 2-3 ori în ultimele decenii, în țările industrializate (3).

Afectează copii de vârstă mică, mai ales cei din mediul urban, debutând în 85% din totalul cazurilor sub vârsta de 5 ani, 45% în primele 6 luni (rar sub vârsta de 2 luni), 60% în primul an; frecvența maximă se înregistrează la sugari de 6-8 luni.

Prevalența DA la copii raportată în diverse zone ale lumii are valori diferite determinate de impactul factorilor de mediu în determinarea debutului. Acest concept patogenetic a fost sugerat de diferența între grupuri etnice similare şi corelația cu: numărul mic de membri în familie, nivelul crescut de educație, migrația din rural în urban, frecvența crescută a tratamentului cu antibiotice. Totul a fost rezumat în aşa-numitul „stil de viață vestic" care reduce expunerea la microbi (în particular la endotoxine), ceea ce determină polarizarea Th2 a răspunsurilor imune (mai ales la copii) şi reducerea răspunsului Th1.

Frecvența corectă a DA este dificil de apreciat, deoarece formele uşoare sau cele atipice le bolii pot rămâne nediagnosticate (8).

PATOGENIE

DA reprezintă o boală paradigmatică complexă în care interacțiunile genă-genă, ca şi cele genă-mediu, formează un mare şi complex mozaic.

Leung (2016): „DA este o boală genetică complexă care asociază patogenetic bariera cutanată defectivă, reducerea răspunsului imun înnăscut şi exacerbarea răspunsului limfocitelor T la alergeni din mediu, rezultatul fiind o inflamație cronică cutanată". Mai mult, în tegumentul aparent normal, non-lezional, al bolnavului cu DA s-au determinat diferențe semnificative

Scanned with OKEN Scanner

față de indivizi sănătoşi în privința structurii şi a conținutului în celule şi mediatori pro-inflamatori (9). Bieber T. (2013) se exprimă sugestiv: „Many pathways can lead to one clinical phenotype" privind patogenia complexă a DA.

Eyerich K. (2013) a distribuit factorii patogenetici în 4 arii:

1. Factori genetici care scad competența barierei cutanate: mutații ale genelor filaggrin, SPINK/LECTI, hornerin etc.

2. Tipul genetic al răspunsului imun cu dominația anumitor tipuri de celule şi a mediatorilor pro-inflamatori.

3. Predispoziția pentru sensibilizare alergică; indivizii normali răspund la atopene (antigeni) prin sinteză de IgA, iar cei atopici prin sinteză de IgE. Deviațiile imune care facilitează apariția DA pot fi genetice sau îşi au originea în resetările epigenetice sub influența mediului:

- modificarea microbiomului prin expunerea copiilor la „stilul de viață vestic"
- expunerea la diete alergizante
- excesul alimentar care favorizează supraponderalitatea şi obezitatea
- excesul de suplimente alimentare etc.

Deficitul de IgA la nivelul mucoaselor, dependent de vârstă, congenital, dobândit prin infecții sau prin agresiune medicamentoasă, agravează susceptibilitatea pentru infecții şi alergii la atopici.

4. Factori non-genetici care afectează bariera cutanată, uscăciunea, gratajul, infecțiile, substanțe toxice, fototoxicitatea, sunt implicați în agravarea/cronicizarea inflamației şi hiperreactivitate cutanată.

Prioritatea patogenetică a unei categorii de factori sau interferența lor (situație frecventă) este individualizată(10).

În ultimii 10 ani s-au conturat două ipoteze patogenetice privind mecanismul prin care se declanşează leziunea cutanată:

- prioritatea defectelor intrinseci ale barierei cutanate care facilitează răspunsuri modificate ale sistemului imun înnăscut şi adaptativ („teoria outside-inside")
- prioritatea dereglării mecanismelor imunologice care favorizează supra-activarea unor relee şi dominația răspunsului LTh2 cu afectarea secundară a barierei cutanate (11)

Heterogenitatea DA este susținută de varietatea fenotipurilor şi endotipurilor care se particularizează prin: vârsta de debut, severitatea leziunilor, potențialul de cronicizare, variabilitatea răspunsului la tratamentul comun. Existența fenotipului non-IgE este încă o dovadă a heterogenității bolii.

Factorii genetici ereditari şi resetările epigenetice sub influența mediului pre şi post-natal, la care se asociază multiple imaturități şi fragilități

Scanned with OKEN Scanner

dependente de vârstă, situează DA la debutul manifestărilor alergice (clasic debutul „marşului alergic"). Anamneza situează debutul sub vârsta de 1 an la 60% în totalul cazurilor DA; în evoluție 50-80% dintre aceşti copii pot asocia astm bronşic (AB) şi/sau rinită alergică (RA) (12).

Heterogenitatea DA imprimă particularități în diagnosticul şi abordarea terapeutică a fiecărui bolnav.

Elemente de genetică

Impactul patogenetic al factorilor genetici este puternic:

- prezența DA în familie la peste 70% din bolnavi, riscul de transmisie fiind de 50% dacă unul din părinți a avut sau are o boală alergică şi creşte la 77% când sunt afectați ambii părinți. A fost remarcată frecvent corelația cu DA în fratrie (mai sugestivă decât cu DA a părinților), ceea ce sugerează importanța expunerii copiilor predispuşi genetic la aceiaşi factori de risc postnatali
- asocierea frecventă cu HLA Dw12, Dw15 şi Bw35
- studiile genomice au evidențiat relații genă-genă şi genă-mediu şi o comandă genică comună (sau cel puțin învecinată) pentru bariera cutanată şi cea a sistemului imun. Scanările genomice au identificat cromozomi implicați: 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p, 3p26 şi 5q31-33 (4). De asemenea, a fost evidențiată o suprapunere semnificativă a polimorfismelor unor loci implicați în susceptibilitatea pentru bolile alergice cu mecanism IgE (DA, AB şi RA), aspect care poate sta la baza evoluției concomitente a acestei boli (multiborbiditate alergică) (4).
- constelații genetice distincte stau la baza subtipurilor clinice: DA cu debut precoce, DA a adultului diferențiată patogenetic de cea cu debut în copilărie, DA mediată IgE, DA non-IgE.

Implicații genetice în disfuncția barierei cutanate

Bariera cutanată este formată din bariera fizică (stratum corneum, stratum granulosum, joncțiunile strânse intercelulare), barieră chimică (peptide antimicrobiene, microbiom) şi barieră imunologică (LT, Eo, celule Langerhans, CD, mastocite, NK) (13).

Genele complexului de diferențiere epidermală situate într-o regiune a cromozomului 1q21 codează proteine S100A, profilaggrina, proteine mici bogate în prolină şi proteine de finisare a anvelopei proteice (14).

Mutațiile genei filaggrinei (FGN) sunt profund implicate în compromiterea funcției de barieră a pielii. Frecvența carrierilor a fost raportată la aproximativ 10% în populațiile Europei de Vest şi Americii. În totalul bolnavilor cu DA, frecvența deficienței FGN este de aproximativ 40% (15).

FGN, rezultată din pro-filaggrină în urma unui proces de proteoliză, este o proteină importantă în agregarea citoskeletonului epidermal, formând

Scanned with OKEN Scanner

o matrice densă proteino-lipidică (stratum corneum) implicată în reglarea permeabilității pentru apă, barieră pentru alergeni şi alte agresiuni; mutațiile genei au drept consecință degradarea FGN în peptide mici şi aminoacizi liberi.

Mutațiile cu pierderea funcției ale genei FGN (identificate la 50% din formele severe ale DA), provoacă alterări structurale şi funcționale ale matricei proteino-lipidice cu următoarele consecințe:

- pierdere crescută de apă trans-epidermal; în condiții normale produşii de degradare ai FGN contribuie la reținerea apei în stratum corneum
- creşterea pH-ului cutanat
- alterarea expresiei ceramidelor în stratum corneum şi deci scăderea factorului natural de emoliere
- creşterea permeabilității cutanate pentru aero-alergeni (acarieni, produse animale etc.) ceea ce situează DA în antecamera alergiei respiratorii.

De menționat că FGN nu este exprimată pe epiteliul nazal, esofagian sau bronşic (16).

Produşii de degradare ai FGN sunt cuprinşi în factorul natural de emoliere. Mutațiile genei FGN scad conținutul în NaPCA (acid sodium pirrolidone carboxilic) şi UcA (acid urocanic), componente ale factorului natural de emoliere, rezultând xerozis şi disfuncția barierei cutanate. Inhibiția proteazelor care transformă profilaggrina în filaggrină, independentă de mutațiile genei, are aceleaşi consecințe (10).

Mutațiile cu pierderea funcției FGN sunt implicate în debutul precoce al DA şi poli-sensibilizare (de exemplu expunerea la pisică a sugarului purtător favorizează debutul DA) (17).

În mutațiile homozigote, debutul precoce al DA este însoțit de hiperliniaritate palmară, complicații infecțioase, evoluție severă şi risc crescut de AB. La aceşti bolnavi, alergia respiratorie însoțeşte DA încă din primii doi ani de viață ca rezultat al preluării alergenilor din mediu pe cale dual (respiratorie şi cutanată), favorizată de bariera cutanată deficitară în filaggrină (IgE specifice alergenilor pot apare mai târziu).

Mutațiile heterozigote se exprimă printr-un fenotip intermediar ca gravitate, debut tardiv al DA (adolescență) şi tendință la cronicizare.

Copiii afectați pot prezenta clinic DA, DA + AB, DA + AB + RA; AB poate debuta tardiv, DA fiind o descoperire anamnestică la vârstă mică. Frecvența mutațiilor genei filaggrinei în Europa de vest şi SUA este mai mare de 10%.

Deficitul FGN în leziune poate fi dobândit secundar agresiunii citokinelor Th2 (Il-4, Il-13), a Il-25 (produsă de celule epiteliale, Eo, bazofile, celule dendritice), Il-22. Suprainfecțiile cu stafilococ auriu (cele mai

Scanned with OKEN Scanner

frecvente), virale sau micotice, acționând ca factori agravanți și/sau triggeri ai inflamației, induc/agravează deficitul FGN. Astfel, bariera cutanată poate deveni disfuncțională în mod independent de genotipul FGN sub efectul factorilor din micromediu, modulatori direcți sau indirecți ai acestei bariere (18).

Mutațiile genelor SPINK5/LEKTI

Gena SPINK5 codifică un inhibitor de proteaze serinice (limphoepitelial kazal-type inhibitor-LEKTI), menținând integritatea barierei cutanate. Polimorfismul (frecvent în Europa și Asia) conturează sindromul Comel-Netherton caracterizat prin: transmisie autosomal recesivă, dominația LTh2, hiper IgE, DA severă, rezistentă la tratament, sensibilizare la alergeni alimentari (frecventă) sau mixtă (19).

Alte polimorfisme genice care induc deficite în componente epidermale structurale: proteice (colagen 29, locrina, involucrina, honerin), claudine (proteine ale joncțiunilor) și/sau lipidice (exemplu deficitul de ceramide).

Se pot asocia **mutații în regiunea codantă a enzimelor chemotriptice** din stratum corneum, perturbând astfel integritatea și funcția acestuia (20).

Dereglarea proteinazelor și a inhibitorilor lor prin mutații genice și intervenția unor proteaze exogene activatoare ale keratinocitelor, care eliberează mediatori pro-inflamatori.

În condiții normale, activarea prin infecții microbiene sau prin resturi celulare a keratinocitelor și a celulelor prezentatoare de antigen este urmată de eliberarea peptidelor anti-microbiene și consolidarea joncțiunilor stratum granulosum, limitându-se penetrarea antigenilor și microbilor.

Acarienii și stafilococul auriu eliberează proteaze care, asociate celor endogene (exemplu kinaza mastocitară), clivează corneo-desmozomii, accelerează descuamarea corneocitelor și întârzie regenerarea epitelială (Cork M. 2006 citat de 21).

Dereglări ale barierei imunologice

Conceptul „DA este o boală imună sistemică", are la bază dovezi experimentale și clinice ale activării imune sistemice. Experimental, expunerea zonei lezate de dermatită la alergeni a fost însoțită de apariția astmului bronșic (AB). La atopici, sensibilizarea la alergen facilitată de bariera cutanată defectivă predispune la boli alergice respiratorii.

Dovezi de laborator privind activarea imună sistemică în DA (exemplificări) (21):

- prezența în circulație a LTCLA$^+$ (corelată cu severitatea inflamației cutanate și apariția alergiei respiratorii)

Scanned with OKEN Scanner

- activitatea crescută a fosfodiesterazei AMPc în toate celulele participante în patogenia DA (anomalie corelată cu sinteza excesivă de Il-4 şi de IgE)

- valoarea serică crescută a chemokinelor care recrutează celulele infiltratului inflamator, corelată direct cu activitatea bolii (scade după tratamentul anti-inflamator topic).

70-80% dintre copiii atopici cu DA au valori crescute ale IgE serice specifice şi eozinofilie. În evoluţie, de-a lungul copilăriei se asociază alergia respiratorie (21).

Fenotipul non-atopic, intrinsec al DA (20-30% cazuri), nu asociază creşteri ale IgE serice şi nici alte dovezi ale sensibilizării, dar prezintă eozinofilie.

Participanţi în procesul inflamator acut al DA

- *Alergenul*, având activitate proteazică, penetrează straturile superficiale ale epidermei, favorizat de deficitele barierei cutanate (lipsa filmului hidrolipidic protector şi edemul intercelular-spongiosis) şi activează keratinocitele.

- *Keratinocitele* în condiţii normale participă la homeostazia cutanată prin producerea de proteine anti-microbiene şi eliberarea de citokine, limitând astfel penetrarea patogenilor şi alergenilor. Dereglarea proteinazelor şi a inhibitorilor lor prin mutaţii genetice, cumulată cu intervenţia proteinazelor exogene (eliberate de acarieni, stafilococ etc.) favorizează activarea keratinocitelor. În consecinţă, se produce clivarea corneodesmozomilor, accelerarea descuamării corneocitelor şi întârzierea regenerării epiteliale.

Defectul intrinsec al keratinocitelor în DA constă în handicapul producerii de proteine anti-microbiene şi eliberarea excesivă de limfopoetină timică stromală (TSLP), Il-25, Il-33, Il-5, GM-CSF, TNFα.

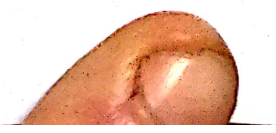
TSLP acţionează ca o punte de legătură în releul măduvă-piele, activează celule dendritice mieloide, converteşte LT în $Th2CLA^+$, converteşte celulele epidermale în celule Langerhans (CL) prezentatoare de antigen.

Alţi mediatori eliberaţi de keratinocitele epidermale contribuie la cronicizarea inflamaţiei: Il-5 favorizează supravieţuirea şi proliferarea Eo, GM-CSF asigură supravieţuirea şi hiperfuncţia monocitelor, Eo, CL. TNFα eliberat după traumă (scărpinat) se asociază mediului citokinic, întreţinând activarea şi cronicizarea procesului inflamator (22).

- *Deficitul înnăscut al peptidelor anti-microbiene* (cathelicidin, LL-37, ß-defensine, dermicidin) agravat de infecţii virale şi de mediatori ai inflamaţiei (Il-4, Il-13, Il-10 etc.), este responsabil de susceptibilitatea pielii atopice pentru infecţii.

- *Celule prezentatoare de antigen purtătoare de FcεRI.*

În zona lezată se găsesc două tipuri de celule dendritice (23):



Scanned with OKEN Scanner

- mieloide, reprezentate de celule Langerhans şi celule dendritice inflamatorii epidermale

- celule dendritice plasmocitoide

Celulele Langerhans (CL) din leziune activate, prin expunere (denudare) îşi alungesc dendritele, penetrează joncţiunile dintre keratinocite (proces favorizat de nivelul scăzut al proteinelor joncţiunilor dense), captează antigenul şi îl predau limfocitului Th0; TSLP eliberată de keratinocite polarizează răspunsul imun mediat LTh2. Agregarea FcεRI de pe suprafaţa CL determină eliberarea de factori chemotactici care recrutează în epiderm IDEC şi limfocite T.

CL au rol de sensibilizare în iniţierea specifică a LTh0 şi transformarea în LTh2 activ secretor de citokine specifice, dar, mai important este rolul în perpetuarea inflamaţiei cronice (24).

Celulele dendritice inflamatorii epidermale (CDIE) infiltrează epidermul în zona lezională, pe când CL se găsesc şi în tegumentul normal; CDIE exprimă FcεRI şi în activările alergiei cu alte localizări (rinită alergică, AB).

În faza acută, în urma procesului de diferenţiere, în leziune rămâne dominant LTh2CLA$^+$. Acest dezechilibru este întreţinut pe de o parte de răspunsul redus al celulelor dendritice mieloide la IFNγ (au o exprimare slabă a receptorilor); pe de altă parte fosforilarea factorului de transcripţie nucleară STAT-1 este redusă, ca şi expresia genelor inductibile ale IFNγ (25).

Prin activare specifică indusă de alergenul legat la receptorii FcεRI, CDIE eliberează Il-12 şi Il-18, iniţiind Th0 pentru transformare în Th1 producător de IFNγ.

Celulele dendritice plasmocitoide (CDP) producătoare de IFNα/ß, exprimă toll-like receptori (TLR7, TLR9 şi FCεRI). Agregarea FCεRI prin legarea alergenului scade răspunsul TLR9, concomitent şi producerea de interferon după stimularea cu antigeni virali. În consecinţă, creşte susceptibilitatea pentru infecţii virale (26).

Limfocitele Th2CLA$^+$ (LTCD45RO$^+$) fac parte din sistemul imun regional cutanat, găsindu-se şi în circulaţia generală (15% din totalul LT circulante) prin existenţa unui circuit sânge-piele-sânge. Migrarea lor în piele este facilitată de prezenţa CLA (antigen cutanat asociat cu LT). La această migrare participă molecule de adeziune (ICAM-1) şi integrina (LFA-1) exprimate de celulele endoteliale.

Antigenul CLA este exprimat de toate celulele cu memorie din compartimentul cutanat. LTh2CLA$^+$ preiau peptidul alergenic în prezenţa moleculelor CMH clasa II, proces asistat de Il-1(proces dependent de calcineurină). Urmează activarea unui releu intracelular, inclusiv a factorilor

Scanned with OKEN Scanner

de transcripție nucleară şi sinteză de ARNm specifici pentru sinteza citokinelor pro-inflamatorii. Acest limfocit stimulat specific poate prelua alergenul specific pătruns pe cale respiratorie, digestivă, sau de la nivelul ganglionilor limfatici.

LTCLA$^+$ produc spontan Il-4, Il-13, Il-5, Il-31. Prin interacțiune cu TSLP (mediată de un receptor specific), este amplificată eliberarea de Il-4. Mediul citokinic creat creşte expresia moleculelor de adeziune pe endoteliul vascular, comută limfocitul B pentru sinteză de IgE şi IgG1, susține proliferarea şi supraviețuirea Eo în infiltratul inflamator, deprimă Th1 şi îi accelerează apoptoza. Expunerea continuă la alergeni (acarieni) sau repetată (polenuri, alimente) întreține activarea acestor relee, apariția şi agravarea inflamației. Reprezentarea redusă a Th1 (ca urmare valori scăzute ale IFNγ), asociată cu valori reduse ale Il-18 prin polimorfism al genei, amplifică sinteza IgE şi facilitează colonizarea cu stafilococ auriu. LTCLA$^+$ cu memorie domină în infiltratul inflamator al DA, psoriazis şi în alte boli ale pielii, având receptor pentru super antigeni.

Transferul în piele este limitat de un mecanism inhibitor al interacțiunii LFA-1/ICAM1. Tratamentul cu efalizumab, anticorp monoclonal inhibitor al LFA-1, creşte numărul de LTCLA$^+$ în circulație şi reduce severitatea infiltratului inflamator (scade scorul de gravitate al DA) (27).

În DA cu debut precoce, sub vârsta de 6 ani (caracterizată de perturbarea balanței LTh2CLA$^+$/LTh1CLA$^+$) creşte numărul de celule CLA$^+$ cu memorie în circulația generală, reflectând severitatea inflamației. *Valoarea numărului LTCLA$^+$ se corelează cu nivelul crescut al IgE serice şi scorul clinic de severitate.* Este în studiu introducerea determinării acestor limfocite circulante ca bio-marker pentru diagnostic şi monitorizare a tratamentului DA la copil, înlocuind biopsia cutanată (28).

LTreglator cu deficit funcțional înnăscut (mutații ale factorului nuclear FoxP3) sau dobândit (prin intervenția super-antigenilor bacterieni), rezident în piele, favorizează perpetuarea releelor alergiei în DA. Acest deficit este însoțit de hiper IgE, alergie alimentară şi agravări ale procesului inflamator determinate de infecție (29,30).

Mutația FoxP3 este însoțită de dereglare imună, poli-endocrinopatie, enteropatie X-linkată (IPEX). Clinic este prăbuşită toleranța orală, DA evoluează sever, se asociază hiper-IgE seric indus de multiple alergii alimentare, enteropatie şi endocrinopatie autoimună. Evoluția bolii este fatală (31).

Alte limfocite implicate:

- celulele limfoide înnăscute activate de TSLP, Il-25 şi Il-33, secretă Il-5şi Il-13.

Scanned with OKEN Scanner

- limfocitele Th1 care se activează progresiv în etapa de cronicizare a bolii, alăturându-se limfocitelor Th2 şi Th22 în infiltratul inflamator.

- limfocitele Th22 activate prin colaborare cu celulele dendritice (CD) induc hiperplazie epidermală; sunt bine reprezentate în leziunea acută.

- limfocitele Th17 (implicate patogenetic în bolile autoimune) au fost corelate cu severitatea bolii. Il-17 împreună cu Il-22 provoacă o creştere abruptă a unui subset de gene ale diferenţierii epidermale terminale (S100A7-9) cu efect pro-inflamator important; agravează incompetenţa FGN, locrinei, corneodesmozinei. Este un model de relaţie genă-genă, care se alătură mecanismului genă-mediu, mai bine descifrat (21).

Eozinofilul (Eo) este atras în infiltratul inflamator de mediatorii eliberaţi de keratinocite (GM-CSF, Co-CF) şi LTh2 (Il-5, GM-CSF); Il-5 este cel mai important pentru diferenţierea şi proliferarea eozinofilelor. PAF şi C5a intervin în activarea Eo, provocând eliberarea din granulaţii a unor proteine toxice specifice.

La debutul DA infiltratul inflamator este bogat în Eo şi Il-5, apoi, în evoluţie, Eo se degranulează şi se distrug. Creşterea valorii serice a PCEo (marker de activare a Eo) precede recăderea inflamaţiei în DA iar scăderile se pot corela cu ameliorarea clinică sub diverse tratamente anti-inflamatorii (32).

– *Citokinele şi chemokinele pro-inflamatorii* au rol central în definirea naturii infiltratului inflamator.

În pielea non-lezională au fost evidenţiate celule cu ARNm pentru Il-4, Il-13. În leziunile acute se găsesc în număr crescut celule cu ARNm pentru Il-4, Il-5 şi Il-13 şi chemokine.

CCL27 (proteină chemotactică) atrage preferenţial LTh2 acţionând concomitent cu alte c-c chemokine, RANTES, proteina 4 chemotactică a monocitului şi eotaxina chemokină a Eo.

Mediul citokinic creat agravează deficitele barierei epidermice prin distrugerea adeziunilor intercelulare, scăderea FGN, apoptoză epitelială şi handicapul imunităţii înnăscute.

Efectele citokinelor asupra epidermului în DA (adaptat după 33):

- Il-4, Il-13 induc spongiosis
- Il-22 induce hiperplazie epidermală
- Il-22 şi Il-25 produc supresia keratinocitelor (exprimată prin scăderea FGN) şi activează kalicreina.
- Il-4, Il-13, Il-31, Il-25/LTh2, Il-22/LTh22 şi TNFα inhibă diferenţierea terminală a keratinocitelor şi au potenţial de a produce hiperplazie; Il-31 împreună cu Il-4 şi Il-13 agravează deficitul FGN şi al peptidelor antimicrobiene.

Scanned with OKEN Scanner

- Il-4, Il-13 şi Il-33 (citokine LTh2) inhibă sinteza proteinelor antimicrobiene
- Il-4, IL-13, Il-31 (citokine LTh2) şi TNFα inhibă sinteza lipidelor
- Il-22 şi Il-17 cresc expresia genelor S100A7-9
- Il-4, Il-13 şi TNF induc producerea de TSLP
- Il-31 şi TSLP provoacă prurit
- IFNγ, IFNα şi Il-29 declanşează răspunsuri anti-virale
- Il-5 atrage şi prelungeşte durata de viaţă a Eo
- Il-25 şi Il-33 (eliberate de keratinocite) împreună cu citokinele LTh2 supresează diferenţierea proteinelor epidermale, activează kalicreina 7 (protează) implicată în degradarea corneo-desmozomilor. Clinic se traduce prin descuamare.
- GM-CSF stimulează supravieţuirea şi funcţia monocitelor, CL şi Eo.
- TNFα (eliberat prin traumă/scărpinat) şi IFNγ perpetuează inflamaţia.

Studiul profilului citokinic seric orientează tratamentele biologice ale DA severe, rezistentă la tratamentul comun; în acest domeniu experienţa la copii este redusă.

Autoimunitatea în DA severă este mediată de IgE direcţionate faţă de proteine din keratinocite sau din celule endoteliale (superoxid dismutaza şi calcium-bindingprotein) eliberate atât prin distrucţii celulare în cadrul inflamaţiei, cât şi prin grataj. Anticorpii IgE faţă de superoxid dismutaza speciilor de aspergillus reacţionează încrucişat cu izoforme umane, aprofundând procesul autoimun.

Prezenţa autoanticorpilor de tip IgE faţă de proteine proprii în titru crescut s-a dovedit corelată cu debutul precoce al DA (sub vârsta de 1 an), evoluţia cu exacerbări frecvente, prurit intens, infecţii recurente bacteriene. Au fost raportate prezenţa IgE faţă de proteine proprii şi la sugari.

Procesul autoimun este întreţinut şi de limfocite T auto-reactive induse de enzima thioredoxin a speciilor de malassezia (34).

Factori non-imunologici favorizanţi ai DA, caracteristici „terenului" atopic:

- creşterea histaminei în piele şi în ser (inconstant), eliberată din mastocite şi bazofile şi scăderea puterii histaminopexice a serului
- tulburări în metabolismul nucleotidelor triciclice (scăderea AMPc prin creşterea diesterazei) ce conduc la disfuncţii ale limfocitelor T şi B şi exces de histamină
- anomalii ale metabolismului acizilor graşi esenţiali constând în deficit de α-6-desaturază, cu acumulare de acid α-linoleic şi scăderea acidului

Scanned with OKEN Scanner

β-linoleic. Consecința este hiperproducția de prostaglandine şi leucotriene cu activitate pro-inflamatorie

- răspuns β-adrenergic scăzut, răspuns exagerat α-adrenergic şi colinergic

- distonia neuro-vasomotorie este cauză de vasoconstricție cu scăderea temperaturii cutanate, dermografism alb sau bifazic, reactivitate cutanată exagerată la mediatori biochimici sau farmacodinamici, hiperkeratoză palmoplantară (hiposensibilitate a glandelor sudoripare la acetilcolină) (35).

Elemente de imuno-histopatologie

În *leziunile acute* la nivelul dermului infiltratul inflamator situat în special perivenular, este dominat de celule Th2 cu memorie activate şi ocazional monocite-macrofage, eozinofile, bazofile; neutrofilele sunt rare iar celulele mastocitare se găsesc în număr normal dar au diverse stadii de degranulare.

Activarea LTh2 şi a LTh22 se însoțeşte de creşterea expresiei genelor S100A7-9 concomitent cu scăderea expresiei genelor de diferențiere epidermală ale FGN, locrinei, corneodesmozinei. În consecință, în leziune se evidențiază distrugerea adeziunilor intercelulare, activarea apoptozei epiteliului şi prăbuşirea releelor imunității înnăscute. În zonele lezionale aparent vindecate persistă activări imune subiacente, ceea ce justifică aplicarea tratamentului pro-activ (36).

Cronicizarea DA se însoțeşte de o comutare a profilului LTh2 către LTh1 (infiltratul inflamator conține de 10 ori mai multe LTh1). Afirmația este susținută de scăderea numărului de celule cu ARNm al Il-4 şi Il-13 concomitent cu creşterea numărului de celule cu ARNm al IFNγ, Il-5, GM-CSF, Il-12, Il-17, Il-22.

Infiltratul inflamator epidermic conține pe lângă LTh1 un număr crescut de LTh17, LTh22, celule dendritice purtătoare de IgE şi în derm macrofage, eozinofile, mastocite.

Activarea progresivă a LTh22 şi eliberarea Il-22 a fost incriminată în blocarea diferențierii keratinocitelor, hiperplazie epidermală, spongiosis şi hiperkeratoză; IFNγ exprimat de Th1 induce apoptoza keratinocitelor (37).

TABLOU CLINIC

DA este o formă de eczemă care debutează frecvent la vârste mici, la copii cu istoric familial de atopie. Se caracterizează prin uscăciune intensă a pielii, prurit, tegument eritematos, erupție papuloasă, veziculoasă (Fig.1), prezența de fisuri şi cruste, evoluție cu recăderi, interesarea anumitor arii ale corpului şi tendință de rezolvare spontană în mica copilărie.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1. Dermatită atopică cu debut precoce (vârsta 3 săptămâni) – caz personal

Vârsta de debut: 50% în primul an de viață şi 80% până la 5 ani.

Trăsăturile clinice prezintă particularități în funcție de vârsta de debut, triggeri, severitatea bolii, particularități rasiale, răspuns la tratament. Au fost conturate fenotipuri clinice (38):

- În funcție de vârsta debutului:
  - = debut la sugar cu dispariție de-a lungul copilăriei (60% dintre cazurile cu debut în primii 2 ani)
  - = debut la sugar cu evoluție persistentă şi severă (aproximativ 60% intră în remisiune până la vârsta de 11 ani)
  - = debut la adolescent-adult cu eczema uşoară/moderată
  - = debut la adolescent-adult cu eczema persistentă/severă
- În funcție de patogenie: eczema extrinsecă asociată cu nivele crescute ale IgE specifice față de alergeni alimentari sau din aer; eczemă intrinsecă fără dovezi ale medierii IgE.
- DA cu infecții/colonizări cu stafilococ auriu
- DA cu istoric de infecții virale diseminate (exemplu eczema herpeticum).
- DA însoțită de co-morbidități alergice şi non-alergice.

Aceste fenotipuri se suprapun, dar trăsăturile esențiale sunt comune şi constau în: prurit, prezența eczemei pe față şi pe zonele de extensie ale membrelor la sugar şi copil, în pliuri de flexie la adolescent şi adult. De asemenea este comună evoluția cronică cu recăderi. În evoluție DA se înscrie în diverse forme de severitate sub influența particularităților individuale, calității tratamentului şi intervenția unei multitudini de factori de provocare din mediu.

Scanned with OKEN Scanner

Factori implicați în debutul și/sau cronicizarea DA (39)

Alergeni alimentari: 80% dintre copiii de vârstă mică (sugari, copii mici) cu alergie alimentară și DA au sensibilizări la lapte, ou, alune, soia, grâu. În următoarele etape ale copilăriei se adaugă nuci, fructe de mare, pește etc. și o parte dintre sensibilizările vârstei mici se șterg. Alergia la ou este însoțită de cel mai mare risc pentru asocierea DA cu alergie respiratorie și astm.

Alergenul alimentar, adus prin ingestie sau contact cutanat, provoacă frecvent o reacție tipică de răspuns întârziat (6-48 ore) exacerbând dermatita. La aproximativ 40% dintre copiii cu alergie alimentară și DA apare o reacție de tip imediat (erupție urticariană, prurit sau alte manifestări), mediată IgE, urmată de reacția eczematoasă de tip întârziat.

Aeroalergeni: polen, mucegai, acarieni, scuame de animale, gândaci de bucătărie. Pătrunzând atât pe cale respiratorie cât și trans-cutanat, aero-alergenii (acarieni, mucegai) imprimă evoluție cronică atât dermatitei cât și astmului.

Copiii cu DA pot fi mono sau polisensibilizați în cadrul fiecărei categorii de alergeni (alimentari au din aer) sau pot avea sensibilizări mixte (exemplu: alergie la proteina din lapte de vacă sau ou și acarieni) (Fig. 2).

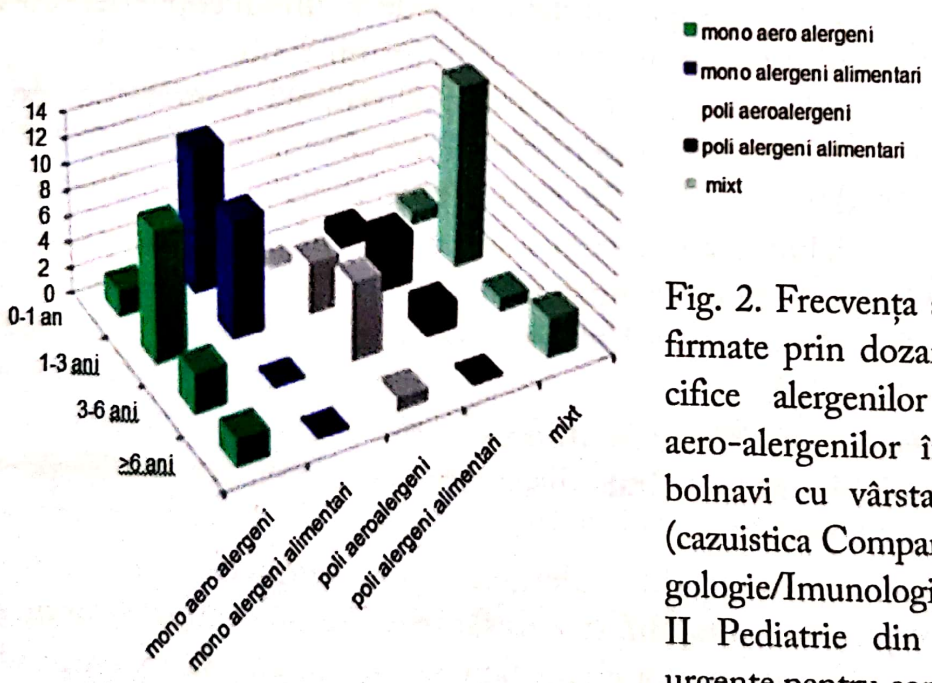


Fig. 2. Frecvența sensibilizărilor confirmate prin dozarea IgE serice specifice alergenilor alimentari și/sau aero-alergenilor într-un lot de 282 bolnavi cu vârsta 2 luni – 14 ani (cazuistica Compartimentului de Alergologie/Imunologie clinică al Clinicii II Pediatrie din Spitalul clinic de urgențe pentru copii „Sf. Maria" Iași)

Micro-organisme:

- bacterii: stafilococul auriu, specii de streptococ (implicați în infecții locale și sistemice)

Scanned with OKEN Scanner

- fungi: pityrosporum ovale/orbiculare, trichophyton, candida, malassezia.

Alți factori implicați în exacerbări și cronicizare:

- poluanți: fum de țigară, substanțe chimice din interior (formaldehidă, amestec de compuși organici volatili etc.), poluanți din trafic.
- factori individuali: psihologici (stres), perturbări hormonale.
- sezonul și clima

DA acută

Este un rush acut tipic caracterizat prin tegument eritematos, erupție papulară acută, veziculară, prezența frecventă a fisurilor și crustelor, debutată precoce la copilul mic. Tipic, cu vârsta, progresează într-o formă subacută marcată de papule eritemato-scuamoase și plăci, în special la copilul mai mare.

DA cronică

Se caracterizează prin piele îngroșată, lichenificată cu papule fibroase.

Frecvent se asociază: xerosis, dermatita mâinilor și picioarelor, ichtiosis; mai puțin frecvent asociază hiperliniaritate palmară, keratosis pilaris, pitiriazis alba, eczema de suzetă, dermografism, pliuri suborbitare Dennie-Morgan, orbite întunecate, eritem facial sau paloare.

Descriere clinică pe grupe de vârstă

• *Înainte de 3 luni* (33,40): leziuni eritemato-scuamoase, cu aspect adesea seboreic constând în cruste gălbui denumite clasic „cruste de lapte" la nivelul scalpului, a regiunii retro-auriculare, șanțul nazo-genian și pliurile inghino-genitale; rar sunt pruriginoase si frecvent confundate cu dermatita seboreică.

• *La sugari peste vârsta de 3 luni* (33,40): eczema acută constă în eritem, leziuni papulo-veziculare/placarde, cruste, fisuri zemuinde (leziuni de grataj) cu o topografie patognomonică interesând porțiunile convexe (bose frontale, obraji, menton) respectând zonele peri-orale, peri-orbitale și nazale. Relativ frecvent leziunile pe pielea capului persistă și se întind și în zona peri-bucală (aceste localizări sugerează o dermită de iritație și/sau alergică). Leziunile se întind pe zonele de extensie a membrelor; obișnuit fesele sunt protejate. Uneori sunt afectate fețele interne ale membrelor (Fig. 3) și trunchiul. Copilul este agitat și plânge în timpul somnului din cauza pruritului, este obosit, prezintă dificultăți de alimentație și întârzierea creșterii.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 3. Sugar cu DA a gleznei

Fig. 4. DA severă în plica cotului

• *După vârsta de 1 an*: leziunile au tendința de a se modifica ca aspect şi topografie. Apare aspectul de eczema cronică: lichenificare cu excoriații prin grataj localizată pe pliurile de flexie, la cot, genunchi, fața dorsală a mâinilor şi picioarelor, fața anterioară a gleznei. În evoluție pot persista leziunile din faza precedentă sau se pot adăuga leziuni noi. Până la sfârşitul celui de al doilea an de viață 20-30% din cazuri se vindecă, dar la copilul atopic, rămâne riscul astmului bronşic indus/agravat de infecțiile virale şi alergeni. Concomitent persistă riscul recăderii dermatitei sau a unor manifestări uşoare (xerosis). Debutul precoce se însoțeşte în 80% din cazuri de creşteri ale IgE serice şi SPT pozitiv pentru alergeni (predominant alimentari) (40).

• *La copilul mare, adolescent şi adult* eczema cuprinde arii flexurale (Fig.4), capul, zona peri-orbitară, peri-orală, gâtul, majoritar cu aspect de papule lichenificate şi xerosis; în 53% cazuri aceste manifestări sunt recăderi ale eczemei din mica copilărie. Până la 50% se asociază astm bronşic, rinită alergică sau alergie alimentară.

Bolnavii cu DA intrinsecă (non-IgE) pot avea IgE sau LT autoreactive față de auto-alergeni sau antigeni microbieni (33).

Pruritul

Pragul prurigen scăzut (iritabilitate cutanată) este întreținut de stimularea receptorilor „itch"-specifici care aparțin unei căi senzitive specifice (sub-set al fibrelor C) care face legătura epiderm-creier. Este o cale distinctă față de cea a pruritului histaminergic prezent în urticaria cronică. Proiecția corticală pentru cele două căi (histaminergică şi non-histaminergică) este distinctă, activarea cronică a acestor regiuni ducând la sensibilizare corticală.

Scanned with OKEN Scanner

În DA stimularea cronică a acestei căi nervoase este efectuată de o paletă largă de molecule pruritogene: histamina, 5-hidroxitriptamina, proteaze (triptaza, kalicreina, catepsina), substanța P, opioizi μ, leucotriena B_4, tromboxan A2, endotelina1, acid lisofosfatidic, TSLP, Il-31. Aceste molecule sunt produse în leziune prin mecanism alergic sau non-alergic. Intervin şi alți modulatori ai fibrelor nervoase senzoriale (stres, transpirație, efort, uscăciune) (41).

Pruritul poate fi perceput ca senzație de înțepătură, arsură sau iritație bruscă apărute zilnic pe 30-90% din suprafața corpului cu agravări seara şi noaptea, provocând insomnii. Calitatea vieții este mult scăzută, pot apare perturbări în relațiile sociale.

La copil acest simptom (mai ales în DA) a fost implicat în apariția ADHD, anxietate, depresie, frustrare, senzații de neajutorare, iar la vârste mai mari tentative de suicid.

Particularitățile patogenetice ale pruritului în DA explică efectul terapeutic redus al antihistaminicelor din generația I sau II (42).

Criterii de diagnostic după Hanifin si Rajka (1980)(43).

Criterii majore:

- prurit
- morfologie si topografie compatibile cu vârsta
- lichenificări flexurale la copilul mare si adolescent
- leziuni ale fetei si a zonelor convexe sub 2 ani
- tendința la cronicizare
- teren atopic personal sau familial (AB, RA, conjunctivita)

Alte criterii:

- dermografism alb (albire colinergică întârziată la presiune)
- xeroza
- ihtioza vulgara, keratoza pilara, accentuarea pliurilor palmare
- paloare faciala si cearcăne sub-orbitare, pliu sub-palpebral inferior (semnul Dennie-Morgen)
- cataracta anterioară sub-capsulară
- keratocone (conuri de keratină pe piele)
- tendința la infecții cutanate recidivante
- tendința la dermatoze non-specifice ale mâinilor
- pozitivitatea testelor la diverşi alergeni
- valori crescute ale IgE serice totale si specifice

Pentru diagnostic sunt necesare prezența a 3 criterii majore şi 3 din alte criterii.

Scanned with OKEN Scanner

• forme atipice sau minore:
- una sau două plăci de eczemă acută sau lichenificare
- piele uscată (xerosa) care este o formă infraclinică de eczemă

Pentru diagnosticul DA trebuie dovedită ereditatea, disfuncția imnitară şi prezența factorilor sensibilizanți din mediu.

Ghidul Nice 2012 propune elaborarea diagnosticului DA în următoarele condiții:

- prurit cutanat asociat cu unul sau mai multe din următoarele semne:
  = la vârsta ≤ 18 luni – dermatită care evoluează pe obraji şi arii de extensie
  = la vârste mai mari – dermatita flexurală şi dermatita feței
- istoric personal de astm bronşic/rinită alergică sub vârsta de 4 ani; istoric de atopie la rude de gradul I
- istoric de piele uscată cu evoluție de peste 1 an

DA, în evoluție, se înscrie în diverse forme de severitate prin intervenția unei multitudini de factori de provocare din mediu sau individuali, management necorespunzător sau fenotipuri cu amprentă genetică puternică rezistente la tratamentul comun.

Pentru evaluarea severității şi mai ales a evoluției sub tratament, de-a lungul timpului au fost propuse numeroase scoruri cuprinzând repere obiective şi subiective. Schmitt şi col. (2013) după o amplă meta-analiză au evidențiat că cele mai bune instrumente de supraveghere clinică a DA sunt indexul ariei şi severității eczemei (EASI) şi SCORAD (severity scoring of atopic dermatitis).

Diagnostic pozitiv

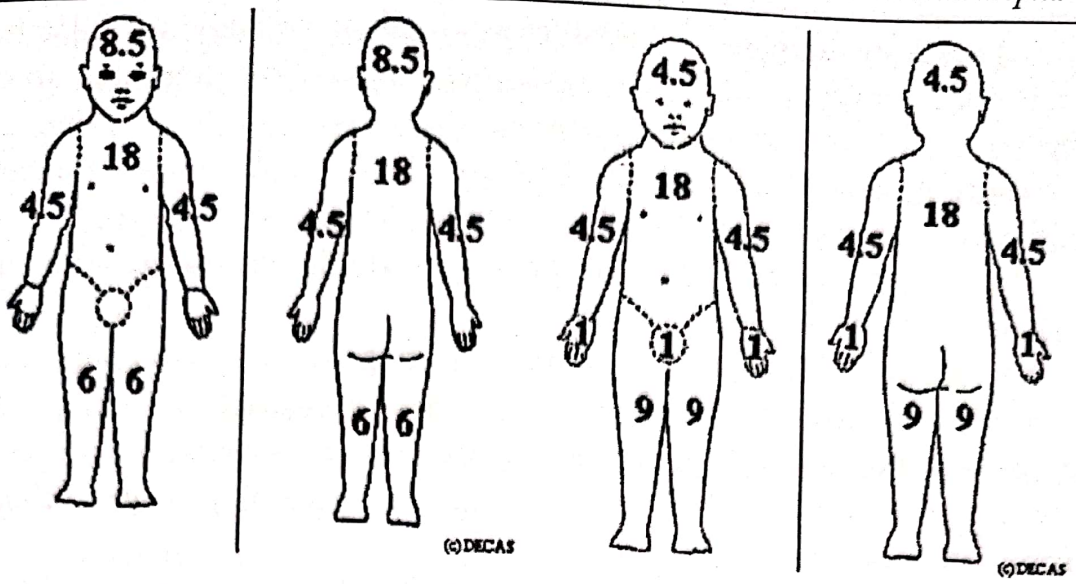
Anamneza cuprinde:

• date privind predispoziția atopică familială
• intervenția unor factori de risc epigenetici
• vârsta debutului
• relația debutului sau a exacerbărilor cu anumite expuneri
• investigații anterioare
• tratamente urmate şi rezultatele obținute
• condiții de viață, igienă, alimentație
• gradul de instruire a aparținătorilor

Evaluare clinică

Indexul SCORAD, cel mai utilizat, cuprinde cuantificarea individuală a extensiei şi severității leziunilor şi evaluarea subiectivă (pe o scală vizuală analogă de la 1 la 10) a pruritului şi tulburărilor de somn (Fig. 5).

Scanned with OKEN Scanner



(a) (b)

Fig. 5. Aprecierea suprafeței afectate la copilul cu vârsta sub 2 ani (a), respectiv peste 2 ani (b) (44)

Cuantificarea individuală se elaborează după următorii parametri:

- suprafața afectată (A) - după regula lui 9
- intensitatea leziunilor (B): eritem, edem/papule, cruste, lichenificare, xeroză – pe o scală de la 1 la 3.
- simptomele subiective C: pruritul şi afectarea somnului – pe o scală de la 1 la 10.

Scorul final se calculează după formula: A/5+7B/2+C.

Severitatea DA: uşoară cu SCORAD sub 20, medie cu SCORAD 20-40, severă cu SCORAD peste 40 (44).

Investigații

Teste cutanate alergologice

- „Prick"-test cu extracte de alergeni alimentari şi aero-alergeni. Au sensibilitate mai mare de 95% dar o specificitate de aproximativ 50%. La vârsta mică, mai ales sub un an, sunt negative în 80-85% cazuri datorită particularităților dependente de vârstă a mastocitelor cutanate (număr mic, reactivitate redusă). La toate vârstele copilăriei un test cutanat pozitiv necesită confirmare prin teste de provocare.
- „Patch"-test are specificitate crescută; interpretarea necesită integrare în contextul anamnestic şi corelare cu alte teste de diagnostic.

Investigații imunologice şi biochimice

- Dozarea IgE serice specifice, determinarea eozinofiliei, dozarea proteinei cationice a eozinofilului, pot furniza valori bazale crescute, dar numai creşterile semnificative induse de provocarea cu alergen specific confirmă diagnosticul de DA cu mecanism IgE.

Scanned with OKEN Scanner

- Testul de activare a bazofilelor circulante (eliberarea histaminei spontan sau în prezența alergenului); corectarea valorilor crescute sub dietă de eliminare are semnificație diagnostică.

- Determinarea LTCLA$^+$ specifice circulante; au fost depistate creşteri semnificative în alergia la proteinele laptelui de vacă.

- Investigații imunologice complexe impuse de particularitățile clinice ale individului cu DA.

Abordarea DA ca boală „candidat la strategie modificatoare" presupune conturarea unui profil de bio-markeri şi corelarea lor pentru: încadrarea ca fenotip şi endotip, evaluarea riscului de severitate şi depistarea eventualelor co-morbidități alergice sau non-alergice şi pe cele induse de medicamente.

Fenotipul clinic al DA poate fi produsul a numeroase variațiuni genetice distincte care au interacționat cu un spectru larg de factori din mediu şi/sau intervenția auto-imunității (IgE față de propriile structuri). Endotipul este conturat de bio-markeri care semnează particularitatea patogenetică, severitatea DA şi intervenția factorilor de mediu (45).

- Scanare genomică pentru depistarea eventualelor mutații ale FGN, LEKTI/SPINK5, FcεRIB etc. Identificarea acestor markeri în stadiu preclinic semnalează riscul crescut pentru DA cu debut precoce, evoluție severă, rezistență la tratament şi declanşarea „marşului atopic".

- Bio-markeri corelați cu endotipul DA: IgE specifice față de epitopi alergenici, celule dendritice cu FcεRI, dozarea Il-4, Il-13 (interleukine corelate cu activarea LTh2 şi risc de eczema herpeticum).

- Bio-markeri corelați cu scoruri clinice de severitate: Il-6, proteina cationică a eozinofilului, chemokine derivate din macrofage (CCL22/MDC – corelată puternic cu SCORAD), limfopoetina timică stromală, CCL17/TARC, produşi de degradare ai FGN ca markeri de severitate a disfuncției barierei cutanate (pyrrolidone carboxilic acid sodic - NaPCA, acid urocanic - UcA).

- pH-ul suprafeței stratum corneum (acest parametru este influențat de inflamație indusă de factori din mediu la indivizi predispuşi genetic.

Implementarea bio-markerilor în istoria naturală a DA:

- La nou-născutul cu risc de alergie depistat prin anchetă alergologică familială şi anchetă privind riscurile epigenetice se recomandă scanări genomice.

- La sugarul cu DA manifestă se fac determinările necesare departajării patogenetice în categoriile DA extrinsecă (cu mecanism IgE) şi intrinsecă (non IgE).

- La toate vârstele se recomandă determinarea:

Scanned with OKEN Scanner

= bio-markerilor care permit identificarea subgrupurilor cu risc crescut de persistență a bolii asociați sau nu cu risc genetic.

= bio-markeri de severitate (endofenotipare) corelați cu scoruri clinice, bio-markeri ai asocierii unor co-morbidități şi evoluția acestora sub tratament. Recomandarea tratamentelor biologice în caz de eşec al tratamentului comun necesită efectuarea acestei ample endo-feno-tipări.

Diagnostic diferențial

Diagnostic diferențial patogenic (Tabel I)

Clasic, în funcție de mecanismul patogenic dominant la debut, DA a fost departajată în:

- forma extrinsecă, alergică, cu debut precoce, provocată prin mecanism IgE (70-80%), cu potențial redus de cronicizare şi răspuns favorabil la tratamentul comun.

- forma intrinsecă, non-IgE,cu debut frecvent peste vârsta de 3 ani (15-30%), cu răspuns variabil la tratamentul comun şi potențial de cronicizare.

În leziunile cronice (DA la copilul mare şi adult) profilul citokinic este dominat de citokinele Th1.

Tabel I. Diagnostic diferențial patogenic (46)

Criteriu	DA intrinsecă	DA extrinsecă
Examen fizic	Comparabil	comparabil
Frecvență	15-30%	70-80%
Istoric familial	Da	da
Vârsta debutului	Târziu	copil mic
Asociere cu alte boli atopice	Rar	frecvent
IgE serice	Normale	crescute
Testare cutanată prick la aeroalergeni şi alimente	Negativă	pozitivă
Triggeri: - alimente - aeroalergeni - iritanți	 nu nu da	 da da da
Profilul citokinelor - IL_4 - IL_5 - IL_{13}	 scăzut nesemnificativ scăzut	 crescut nesemnificativ crescut

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial clinic

DA se conturează ca diagnostic pozitiv prin trei trăsături clinice majore: prurit, dermatită cu aspect tipic pentru vârstă şi evoluție cronică cu recăderi. Diagnosticul diferențial cuprinde alte manifestări inflamatorii cutanate care au unele trăsături comune cu DA (21,32,48,49,50).

Dermatita seboreică se vindecă fără sechele în 4 săptămâni, dar poate evolua lent spre dermatită atopică (în acest caz se vor căuta şi alte criterii de diagnostic specifice DA). Diagnosticul DA se stabileşte după o perioadă de aşteptare dacă leziunile nu se vindecă.

Ichtioza: piele uscată şi solzoasă prezentă de la naştere (DA nu este prezentă la naştere).

Alte eczeme infantile cu patogenie diferită pot avea clinic asemănări cu DA.

- Sensibilizarea pielii prin agenți externi (substanțe chimice, medicamente, infecții)
  - agenți chimici din creme asociați cu efectul razelor UV, substanțe chimice ca parabeni şi lanolină care vehiculează medicamente destinate tratamentelor topice (dermatită de contact cu glucocorticosteroizi topici.
  - alergeni bacterieni şi/sau micotici locali care produc printr-o posibilă reacție de hipersensibilizare locală la aceşti alergeni o eczemă la locul infecției ce dispare după tratamentul infecției
- Sensibilizarea pielii pe cale hematogenă:
  - toxidermie medicamentoasă
  - autoantigeni epidermici modificați (auto-alergie)
  - eczematide prin agenți bacterieni sau fungici migrați la distanță de focarul infecțios astfel că leziunile eczematoase sunt sterile
- Eczeme multifactoriale:
  - infecții asociate cu factori constituționali care produc dermatita seboreică
  - iritații asociate cu infecții şi atopie produc eczemă numulară
  - căldura (transpirație asociată cu stres, dermită de contact pe fond atopic) produce eczemă dishidrozică (vezicule palmo-plantare şi pe fata laterală a degetelor)
  - eczeme aparținând unor maladii sistemice (exemplu eczeme asociind tulburare metabolică – fenilcetonurie, deficit de Zn, deficit de vitamină B6, deficiență multiplă de carboxilaze)
- Dermatita ca manifestare asociată în imunodeficiențe:
  - imunodeficiențe umorale. Hipogamaglobulinemia fiziologică tranzitorie facilitează sensibilizarea (alergeni alimentari şi/sau aeroalergeni), debutul precoce al DA şi al altor manifestări alergice. În

Scanned with OKEN Scanner

această etapă de vârstă după epuizarea imunoglobulinelor serice preluate transplacentar (la 4-6 luni), valoarea Ig serice se înscrie în curbe ascendente până la vârsta de 5-6 ani, moment în care şi balanța fiziologică LTh2/LTh1 se apropie de valorile adulților. IgA serică şi IgA secretorie (componentă a arsenalului protector al mucoaselor) au ritmul cel mai lent de maturizare.

Hipogamaglobulinemia severă din perioada de sugar, care însoțeşte DA severă şi sensibilizarea alimentară, atrage atenția asupra existenței hipogamaglobulinemiei congenitale (Fig.6).

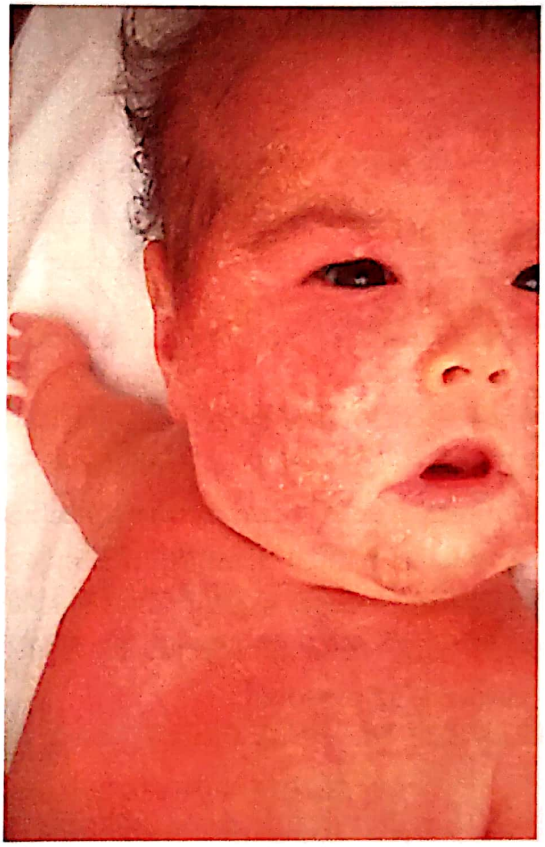


Fig. 6. Fetiță în vârstă de 2 luni, alimentată natural, cu DA debutată la vârsta de 5 săptămâni prin erupție eritemato-scuamoasă facială, care ulterior s-a generalizat. Prezintă papule eritematoase şi vezicule, zone zemuinde şi cruste (inclusiv pe scalp şi pleoape. Asociază hipogamaglobulinemie severă (1,5 gr/l) şi IgE specifice β-lactoglobulinei (52 U/ml). Evoluția DA a fost favorabilă după excluderea laptelui şi derivatelor din alimentația mamei, managementul corect al leziunilor asociat cu tratament substitutiv prin perfuzie i.v. cu imunoglobuline. În următoarele etape de vârstă a fost necesară menținerea tratamentului substitutiv cu Ig şi tratament cu emoliente pentru dermatita uscată reziduală. După ablactare s-a introdus lapte hidrolizat extensiv. De la vârsta de 6 ani a fost introdusă în programul de tratament al hipogamaglobulinemiei congenitale. Caz personal.

- imunodeficiențele combinate severe debutează sub vârsta de un an cu diaree cronică, falimentul creşterii, dermatită (rush generalizat cu descuamații), infecții recurente cutanate sau sistemice.
- sindromul hiper IgE. Trăsăturile generale constau în piele eczematoasă, hiper IgE (creşteri de peste 10 ori), infecții recurente. Este o maladie genetică cu particularități în funcție de mecanismul transmisiei:
  = forma autosomal dominantă, X-linkată care rezultă din mutații la heterozigoți ale genei transductorului şi activatorului factorului

Scanned with OKEN Scanner

de transcripție 3 (STAT 3). Se manifestă prin DA, infecții bacteriene cutanate severe (abcese ale pielii), abcese în diverse organe, pneumonii recurente, pneumatocele, candidoză muco-cutanată, anomalii scheletice şi ale țesutului conjunctiv. Poate fi poli-sensibilizat dar predomină sensibilizarea la aero-alergeni (Fig. 7).

Fig. 7. DA ca simptom al sindromului hiper-IgE formă autosomal dominantă. Băiat în vârstă de 2 ani spitalizat pentru dermatită severă, suprainfectată, anomalii dentare şi scheletice, hernie ombilicală, deficit ponderal. În antecedente numeroase spitalizări pentru pneumonii şi episoade diareice. Un frate decedat la vârstă mică cu simptomatologie asemănătoare. Investigațiile imunologice l-au încadrat în imuno-deficiență celulară severă. Decesul a survenit prin pneumonie cu Pneumocystis carini. Caz personal.

= forma autosomal recesivă rezultată din mutații cu pierderea funcției genei DOCK8 (dedicator of citokinesis). Se manifestă prin eczemă severă, infecții virale cutanate diseminate, recurente, hiper IgE. Predomină sensibilizarea alimentară.

- sindromul Wiskott-Aldrich este boală recesivă X-lincată asociată cu trombocitopenie, deficite imune, infecții bacteriene recurente, leziuni cutanate asemănătoare dermatitei atopice.

• Dermatoze plantare juvenile caracterizate prin uscăciune în treimea anterioară a plantei, asociind eritem, scuame, fisuri, aspect acolodionat. Debutează la 3-6 ani şi dispare în adolescență. Se agravează iarna. Se diferențiază de dermita alergică de contact care este localizată pe fața dorsală a piciorului.

Pityriasis alba consta în leziuni eritemato-scuamoase, adesea foliculare, pruriginoase, apărute după expunere la soare, evoluând spre o depigmentare

Scanned with OKEN Scanner

vizibilă la un copil pigmentat (bronzat). Poate fi considerat ca o forma minoră de dermatită atopică sau ca o complicație a unei infecții cutanate bacteriene (nu întotdeauna demonstrată clar).

Prurigo este o dermatită atopică a copilului mare cu evoluție subacută sau cronică, cu aspect întotdeauna nodular. Poate fi o manifestare inaugurală a DA; se va face ancheta etiologică.

Infecții și infestații: scabia, HIV asociat cu dermatită.

Histiocitoza X. Leziunile cutanate au diferite aspecte de la papule la noduli sau papule și descuamație, mimând dermatita seboreică.

Co-morbidități și complicații ale DA

Relația sistemului limfoid asociat intestinului cu cel asociat mucoasei respiratorii, răspunzând la aceiași alergeni preluați pe cale cutanată, respiratorie sau digestivă, determină întreținerea multimorbidității alergice (9,21,32,47,51,52,53,54).

Asocierea DA cu alergia alimentară

Are o frecvență mai mare de 30% în loturile de copii cu DA. Evaluând loturi de sugari și copii mici cu AA, frecvența DA a fost de aproximativ 80% cazuri. Debutul precoce al AA (sugar, copil mic) favorizează debutul și evoluția persistentă a DA.

În cadrul hipersensibilizării alimentare, DA se înscrie în categoria bolilor cu mecanism imun mixt, mediate IgE și non-IgE (vezi capitolul Alergia alimentară).

Argumente pentru incriminarea AA în etiologia DA:

- anamneză pozitivă pentru exacerbarea DA determinată de ingestia alimentului alergizant; evaluarea va ține seama de intervenția concomitentă, posibilă, și a altor triggeri.
- aplicarea unor investigații care prezintă particularități în asocierea DA-AA:
  - = testare cutanată cu alergenul alimentar (vezi capitolul Diagnosticul bolilor alergice)
  - = dozarea IgE specifice serice (uneori dificil de interpretat în polisensibilizările alimentare)
  - = eliberarea spontană de histamină din bazofile; în AA este mai mare decât la subiecții normali sau la cei cu DA fără sensibilizare alimentară. Valoarea se normalizează sub dietă de eliminare.
  - = cercetarea răspunsului proliferativ a LT cutanate în prezența alergenului alimentar (controversată în practică).
  - = probe de provocare pozitive pentru AA.
  - = explorarea FGN; deficitul este mai frecvent în loturile de copii cu DA și AA.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul AA ameliorează sau induce remisiuni durabile în acest fenotip etiopatogenetic al DA.

Evoluția în timp a DA asociată cu AA depinde de dobândirea toleranței pentru alimentul alergizant; în alergia la ou numai 68% devin toleranți până la vârsta de 16 ani iar toleranța naturală pentru alune, nuci, peşte, fructe de mare se dobândeşte mai lent sau deloc (exemplu în alergia la nuci numai 9% devin toleranți la vârsta de adult).

Asocierea DA cu alergia respiratorie

Succesiunea sau coexistența dermatitei, astmului bronşic şi rinitei alergice a generat noțiunea clasică de sindrom dermo-respirator, ulterior conturându-se „marşul alergic" la copilul atopic. Astmul bronşic (AB) şi/sau rinita alergică (RA) evoluează concomitent sau debutează mai târziu la 80% din totalul copiilor cu DA; la mai mult de jumătate din cazuri dispariția leziunilor cutanate se însoțeşte de dispariția manifestărilor respiratorii.

Substratul patogenetic al evoluției concomitente (multimorbiditate alergică) poate consta în:

- răspunsul mediat IgE comun acestor manifestări clinice
- intervenția unor determinanți genetici comuni (gena filaggrinei, gena LRRC32 şi locus 17q21) şi/sau modificări epigenetice comune sub acțiunea unor factori din mediu combinată cu stilul de viață, la indivizi predispuşi.

Frecvența asocierii AB persistent s-a dovedit corelată cu severitatea DA: 1,7% în DA uşoară, 13,6% în DA moderată, 26% în DA severă. Dacă dermatita a debutat înainte de vârsta de 2 ani asociază AB cu o incidență mai mare de 50%. Pe de altă parte DA (uneori severă) poate apare la pubertate după un istoric lung de AB.

DA poate asocia numai hiperreactivitate bronşică fără crize de wheezing (uneori AB este subevaluat), pe de altă parte astmaticii pot asocia uscăciunea tegumentului sau transpirații abundente. Patogenetic, la atopici, este implicată fosfodiesteraza crescută (sub control genetic) ceea ce provoacă scăderea AMPc. În consecință activitatea β-adrenergică se reduce reflectându-se clinic prin bronhoconstricție, tulburări vasomotorii şi transpirații abundente.

Fenotipul clinic în care se asociază DA, AB, RA, în evoluție, se poate subdiviza în fenotip persistent însoțit de valori crescute ale IgE (polisensibilizări frecvente) şi fenotip non-IgE în care dermatita persistă iar semnele respiratorii (rinită, wheezing recurent) pot fi tranzitorii.

Asocierea DA cu dermatita alergică de contact (DAC)

Dermatita de contact, boală heterogenă, cuprinde în spectrul său dermatita iritativă de contact inițiată de keratinocite (80%) şi dermatita alergică de contact (20%).

Scanned with OKEN Scanner

DAC este provocată de o reacție de hipersensibilizare mediată celular (tip IV) ca răspuns la un alergen de tip haptenă (GM>500Da cuplată la un carrier proteic). Lipseşte istoricul familial/personal de atopie şi leziunea nu răspunde la tratamentul comun al dermatitei. Alergenul pătrunde în epiderm mai ales în zonele sensibile, favorizat de disfuncția barierei cutanate (asociindu-se frecvent în DA prin mutațiile genei filaggrinei).

Efectorul principal al inflamației este celula Langerhans care preia şi procesează alergenul, eliberează citokine şi chemokine activatoare ale celulelor Langerhans, dendritice, endoteliale, care îi facilitează migrarea în ganglionul limfatic regional. Fragmentul specific alergenului este predat limfocitelor Th0 în prezența moleculelor MHC clasa I şi II urmând formarea (cu participarea antigenului cutanat asociat limfocitelor – CLA) unui infiltrat inflamator populat cu LT sensibilizate specific de tip Th1, Th2, Th17, T reg; LTh1sunt dominante.

La contactele ulterioare cu haptena implicată participă la preluarea alergenului şi alte celule (macrofage, celule dendritice), care stimulează LT cu memorie specifică, determinând apariția dermatitei. Molecule rezultate din stres-ul oxidativ indus de haptenă activează TLR2 şi TLR4, îmbogățind mediul cu interleukine pro-inflamatorii.

Pentru precizarea diagnosticului DAC se recomandă testul epicutanat (patch-test).

Asocierea DA-DAC imprimă inflamației o patogenie complexă. Dominația Th2 în DA a fost considerată factor limitant în apariția DAC în care domină Th1. Recent, luându-se ca element de precizare testul cutanat, a fost demonstrată asocierea frecventă a DAC la DA moderat/severă.

Cele două boli, cu patogenie imună diferită, au factori de risc comuni (deficitul barierei cutanate, leziuni de grataj etc.) şi alergeni comuni. Se înscriu lanolina sau medicamente topice ca antibiotice şi/sau ingredientele preparatului (bacitracina, neomicina), CST prin componentele vehiculului (conservanți, emulsificatori, arome) sau prin efect alergizant direct al moleculei cortizonice etc. La copii, în mod particular, intervin în etiologia DAC: nichel (adus de apă, ustensile, alimente ca soia, ciocolată, linte, materiale folosite în tratamente ortodontice), crom (aflat în materialul destinat confecției de încălțăminte sau mănuşi), timerosal (conservant în vaccinuri, cosmetice, picături oftalmice, dezinfectant al lentilelor de contact, soluții de tatuaj), chimicale din cauciuc etc.

Suprapunerea DAC determină agravarea şi rezistența DA la tratamentul comun.

Profilaxia constă în evitarea expunerii copiilor cu DA la alergeni haptenă.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul curativ conține toate obiectivele tratamentului DA opționând, la copii, pentru corticosteroizi topici cu potență redusă sau medie (adaptată sensibilității zonelor cutanate și severității inflamației) sub formă de unguente care sunt mai ocluzive și conțin mai puțini conservanți sensibilizanți comparativ cu cremele și loțiunile.

Precizarea evoluției asociate DA-DAC și recomandările de tratament aparțin specialiștilor alergologi și dermatologi.

Infecții și colonizări ale leziunilor DA:

• *Infecția cu stafilococ auriu* este favorizată de prezența mediatorilor TSLP, Il-4, Il-13, Il-31, de scăderea peptidelor cutanate anti-microbiene (catelicidin LL-37, dermicidin, defensine umane) și de leziunile de grataj provocate de prurit. Ceramidazele derivate din stafilococ agravează defectele barierei cutanate.

Super-antigenii secretați de bacterie (proteine cu greutate moleculară mare) interacționând cu LT și celulele prezentatoare de antigen în epiderm și derm contribuie la amplificarea producerii de citokine și agravarea inflamației acute. În consecință crește numărul de exacerbări, este favorizată cronicizarea și apariția de receptori alternativi pentru glucocorticosteroizi, cauză de corticorezistență. Stafilococul auriu prezent în leziunile cutanate la 90% copii cu DA prin mecanism IgE, activează răspunsul IgE față de antigeni specifici acestei bacterii. Concomitent se formează IgE specifice față de structuri proprii cutanate (auto-anticorpi); creșterea eliberării de Il-31 agravează pruritul și extinde infecția stafilococică. Toxinele stafilococului activează LT și în DA non-IgE crescând concentrația de citokine pro-inflamatorii, agravând leziunea și reducând răspunsul la tratamentul comun.

• *Infecția virală.* Eczema ia denumirea virusului cauzal: eczema molluscum, vaccinatum, herpeticum. Eczema herpeticum netratată induce o evoluție severă a DA însoțită de hiper IgE.

• *Infecția fungică* poate provoca cronicizarea DA. În ariile seboreice (cap, gât) și în zonele rezistente la tratament ale DA poate fi izolată Malassesia spondialis. Este un fung lipofilic care conține 13 alergeni cu potențial de reacție încrucișată cu manganese-superoxid dismutaza umană (epitopi comuni, moșteniți filogenetic) determinând un răspuns autoimun mediat IgE. Astfel imprimă dermatitei evoluție severă și rezistență la tratament. Acest fung eliberează vezicule extracelulare cu citokine pro-inflamatorii și alergeni care amplifică producerea de Il-4. De asemenea agravează defectele congenitale sau dobândite ale barierei cutanate. Alți fungi implicați: tricophyton rubrum, pityrosporum ovale.

Scanned with OKEN Scanner

Complicații oculare:

• Kerato-conjunctivita alergica atopica: consta intr-o leziune atopică bilaterala manifestata prin congestie, arsură, lăcrimare, secreție abundentă, dermatita pleoapelor, blefarită cronică. In evoluție cicatrici corneene si scăderea acuității vizuale

• Conjunctivita severa bilaterala a copilului mare cu incidenta crescuta primavara, exacerbata de iritanti, lumina, transpiratie. Este asociata cu prurit.

• Keratoconus – este o deformare cronica a corneei din cauza congestiei cronice la bolnavul cu DA si RA

• Cataracta anterioara sub-capsulara aparuta in adolescenta şi la adultul tânăr.

Alte complicații:

Retardul general si pondero-statural prin regim hpoalergenic incorect şi corticoterapie intempestivă.

Perturbări psihosomatice complexe. Asocierea ADHD (deficit de atenție şi hiperactivitate) cu DA (dovedită prin studii epidemiologice) are o patogenie incomplet descifrată. Se conturează un fenotip specific în care componenta genetică a sindromului ADHD se împleteşte cu predispoziția genetică pentru hipersensibilizare la alergeni (dovedită pentru alergeni alimentari). Anchete alergologice la copii cu ADHD au evidențiat prezența factorilor de risc pentru eczemă, iar pe de altă parte raportări clinice semnalează reducerea simptomelor ADHD sub dietă de eliminare a alergenilor dovediți. Toate bolile atopice (RA, AB, DA) pot asocia ADHD ca manifestare concomitentă sau mai târziu.

Schmitt J. (2010) în urma unei ample meta-analize a raportat că aproximativ 10% cazuri de ADHD asociază DA (independent de prezența altor manifestări alergice) care contribuie la agravarea tulburărilor de comportament prin prurit şi perturbarea somnului. Aprofundând studiul privind relația ADHD-DA Schmitt J. (2018) a constatat că şcolarii cu DA care nu au întrunit criteriile de diagnostic ale ADHD prezintă totuşi un nivel crescut al deficitului de atenție şi al hiperreactivității comparativ cu un lot de martori sănătoşi. Expunerea precoce la antihistaminice şi/sau tulburările de somn provocate de DA debutată precoce, pot reprezenta factori de risc major pentru ADHD.

Citokinele eliberate în exces din inflamație (alergică, non-alergică, microbiană, sau cu mecanism auto-imun) pot traversa bariera hemato-encefalică perturbând neurotransmisia şi circuitele cerebrale implicate în ADHD şi în ritmul veghe-somn. Conceptul actual care situează DA ca factor trigger al ADHD justifică investigarea alergologică meticuloasă a acestor copii (Dantzer R. 2007 citat de 53).

Scanned with OKEN Scanner

MANAGEMENTUL DERMATITEI ATOPICE

Măsuri profilactice

Dezvoltarea unei strategii de prevenție reprezintă o problemă majoră de sănătate publică deoarece frecvența DA este în creştere iar succesul tratamentului comun cuprins în ghiduri recente este limitat.

Măsuri dietetice

Profilaxia dietetică pre-natală a DA se înscrie în măsurile generale recomandate în riscul de a se naşte un copil cu alergie (vezi şi capitolul Posibilități şi limite în profilaxia alergiei).

Încă din anul 2000 o meta-analiză a studiilor prospective efectuată de Gdalevitch şi colab. a evidențiat că la copii cu părinți atopici rolul protector al alăptării față de apariția DA se limitează la primele 3 luni de viață (55).

Meta-analize ulterioare privind relația dintre durata alăptării şi prevenția DA sugerează lipsa efectului protector evaluat la 5 ani şi la 12 ani. Heterogenitatea studiilor nu permite încă obținerea de concluzii corecte.

Alăptarea exclusivă prelungită dincolo de vârsta de 6 luni poate deveni factor de risc pentru DA dacă ținem seama de importanța diversității crescute a aportului alimentar de antigeni în perioada critică a „ferestrei imune" pentru dezvoltarea şi maturația sistemului imun al mucoasei digestive şi pentru obținerea toleranței orale (56,57).

Un studiu retrospectiv de cohortă (în Japonia), cuprinzând copii alăptați exclusiv până la 6 luni, constată riscul crescut pentru DA, argumentând astfel introducerea diversificării alimentației începând cu vârsta de 16 săptămâni (Ito J. 2014 citat de 57).

În hipo sau agalactia maternă sunt recomandate formule de lapte cu proteine hidrolizate extensiv (vezi Alergia alimentară).

Evaluarea la diverse etape (până la 2 ani) pentru depistarea apariției DA, a simptomelor respiratorii şi/sau a alergiei alimentare la copii cu risc, alimentați cu lapte cu proteine parțial hidrolizate (HA) a scos în evidență lipsa efectului protector față de patologia menționată (58).

Alimentația complementară se introduce între 16-24 săptămâni, câte un aliment nou, în cantități mici, la interval de 5-7 zile, nediferențiată de cea a sugarului fără risc de alergie (59).

Profilaxie şi tratament cu probiotice

Efectul profilactic al probioticelor a fost mai evident şi mai bine dovedit decât beneficiul lor în tratamentul curativ al DA (60).

Administrarea pre şi postnatală de probiotice asociate: Lactobacillus rhamnosus GG (LBR) şi Biffidobacterium s-a dovedit semnificativ pro-

Scanned with OKEN Scanner

tectoare față de DA mediată IgE, până la vârsta de 4 ani. Alți autori care au administrat Lactobacillus paracasei au constatat persistența efectului protector până la 8-9 ani (61).

În tratamentul curativ al DA la tineri de 1-18 ani (nu şi la sugari) s-au obținut efecte terapeutice modeste prin administrarea mixturii: Lactobacillus şi Biffidobacterii (62).

Cuello-Garcia C.A. 2015 (citat de 63) în urma unei revizuiri sistematice a raportărilor a ajuns la concluzia că tratamentul cu lactobacili în DA la copii este lipsit de efect. În obiectivul studiilor actuale se află efectul profilactic şi/sau terapeutic al mixturilor de prebiotice şi/sau probiotice.

Deşi nu toate raportările clinice în domeniul relației probiotic-alergie se înscriu în rigorile „medicinei bazată pe dovezi", administrarea probioticelor se dovedeşte o opțiune rezonabilă pentru prevenirea sau agravarea DA.

În urma unei ample metaanalize, OMS (2015) a recomandat ca în cazul riscului crescut pentru alergie să se administreze probiotice prenatal 4 săptămâni, continuând postnatal 6 luni, atât la mama care alăptează, cât şi la sugar. Nu a fost precizată tulpina bacteriană cea mai activă, doza şi durata tratamentului profilacitc.

Protecția precoce a barierei cutanate vulnerabile

Progresele recente în descifrarea biologiei cutanate sugerează că defectele epidermale (uscăciunea şi reducerea ceramidelor) sunt inițiatoare ale sensibilizării şi responsabile de agravarea bolii deoarece permit absorbția alergenilor din mediu (alimentari, aeroalergeni), pătrunderea iritanților şi a agenților invazivi. Astfel, este declanşată şi întreținută sensibilizarea sistemică explicându-se evoluția multimorbidității alergice (DA asociată cu alergia alimentară şi/sau astm bronşic).

Bariera cutanată a nou-născutului este bine structurată la naştere dar rămâne imatură funcțional până la vârsta de un an; vulnerabilitatea este cu atât mai mare cu cât vârsta gestațională este mai mică.

Efectul protector al emolientelor aplicate zilnic pe întreaga suprafață a corpului încă din primele zile de viață, la nou-născutul cu risc atopic, a fost demonstrat cel puțin pentru primele 24 săptămâni. Riscul relativ de apariție a DA a fost redus cu aproximativ 50% (64). Prezența sensibilizării precoce (prenatală sau neo-natală) şi debutul precoce al DA reduce rezultatul aplicării precoce de emoliente (65).

Profilaxia deficitului de vitamină D

Deficitul de vitamină D contribuie la dezvoltarea inflamației alergice, reducerea sensibilizărilor medicamentoase şi supresia răspunsului imun înnăscut exagerat. Riscul de hipovitaminoză D este agravat mai ales iarna şi

Scanned with OKEN Scanner

la rasa neagră. Suplimentarea cu vit.D (gravidă, copil) în sezonul rece reduce frecvența și severitatea DA (66).

Evitarea administrării antibioticelor la nou-născut și sugar

Relația microbiom – T reglator – dezvoltarea sistemului imun este deja bine demonstrată. Sugarii fără DA care au primit antibiotice pentru diverse infecții respiratorii acute au un risc crescut pentru DA în al doilea an de viață, aspect corelat mai frecvent cu administrarea de macrolide și cefalosporine.

Profilaxie prin întârzierea vaccinului DTaP (difterie-tetanos-pertusis acelular)

Studii epidemiologice au semnalat că administrarea vaccinului DTaP după vârsta de 90 de zile poate întârzia apariția sensibilizării atopice (mai ales la fete), reduce riscul de apariție al DA și scade consumul de medicamente specifice acestei boli. Nu a influențat frecvența apariției alergiei alimentare (67).

Tratamentul dermatitei atopice

Abordarea terapeutică a DA este nuanțată de vârsta pacientului, severitatea și vechimea leziunilor cutanate, complicații infecțioase, prezența unor co-morbidități alergice și/sau non-alergice, prezența reacțiilor alergice medicamentoase.

Obiectivele primare ale tratamentului sunt:

- înlăturarea/reducerea expunerii la factori declanșatori
- recuperarea/menținerea funcției de barieră a pielii
- controlul colonizării bacteriene (cutanat, intestinal) și tratamentul infecțiilor
- supresia inflamației

Reducerea expunerii la alergeni alimentari

În DA mediată IgE (cea mai frecventă la copil) istoricul meticulos, ancheta alimentară, testarea cutanată și dozarea IgE specifice contribuie la depistarea alergenului sau a alergenilor specifici.

Negativitatea testelor are o valoare predictivă ridicată. *Nu se vor exclude nejustificat alimente din dieta copilului cu DA.* Pe de altă parte, s-au acumulat experiențe privind non-concordanța între sensibilizarea semnalată prin testări și aspectul clinic, ceea ce impune precizări prin aplicarea testelor de provocare.

În practica curentă, precizarea diagnosticului este adusă de dieta de eliminare prin efectul clinic benefic, urmat de reapariția sau agravarea dermatitei la reintroducerea alimentului eliminat. Proba de provocare dublu orb controlată placebo, cu grad înalt de predictibilitate, necesită condiții

Scanned with OKEN Scanner

speciale pentru realizare şi este dificil de aplicat la copil (vezi capitolul Alergia alimentară) (68).

DA prin alergie alimentară este frecventă în primii 4 ani, maximum înregistrându-se la vârsta de 6-8 luni. În prezența DA măsurile dietetice recomandate privind alimentația naturală sau artificială ca şi vârsta de introducere a alimentației complementare, sunt aceleaşi în toate alergiile copilului. Recomandarea clasică referitoare la întârzierea introducerii alimentelor cu potențial alergizant (lapte de vacă, ou, soia, grâu, alune, nuci, peşte, fructe de mare) la copilul cu risc crescut pentru alergie sau cu forme uşoare ale DA, este în prezent controversată. Modern, diverse studii raportează testarea efectelor introducerii precoce a acestor alimente.

Palmer D.G. şi col. (2013) a introdus pulberea de ou întreg pasteurizată (1/6 dintr-un ou întreg) în alimentația zilnică a sugarilor cu eczemă moderat/severă de la vârsta de 4 luni până la 8 luni, urmată de oul fiert întreg (30 de minute), obținând toleranță pentru ou reducând incidența alergiei la ou (67% dintre copiii expuşi). La vârsta de 12 luni în lotul de copii luați în studiu alergia la ou a fost prezentă la 33% cazuri, comparativ cu 51% în lotul martor tratat cu pulbere de orez. La inițierea studiului au fost depistați copii în vârstă de 4 luni deja sensibilizați, deşi nu primiseră ou; au fost eliminați din lotul analizat. În această situație sensibilizarea a fost probabil dobândită prenatal şi/sau postnatal prin trecerea alergenilor oului în laptele de mamă (69).

Sensibilizarea prenatală („in utero") este provocată de traversarea alergenului prin placentă sau prin bariera cutanată defectivă în contact cu lichidul amniotic. Sensibilizarea postnatală precoce (înainte de vârsta de 4 luni) poate fi favorizată pe cale digestivă prin trecerea alergenilor din laptele de mamă sau prin contactul acestora cu bariera cutanată defectivă. Această situație impune prudență (dar nu exclude!) la introducerea precoce a alimentelor solide cu potențial alergizant înalt în timpul „ferestrei de oportunitate" la vârsta de 4-8 luni.

Reducerea expunerii la aero-alergeni suspicionați sau dovediți

Sensibilizarea la aero-alergeni în DA este posibilă la toate vârstele, dar, predomină la copii mari şi adolescenți (70). Alergia la acarieni este cea mai frecventă, urmată de polenuri, mucegai şi alți aero-alergeni. Sensibilizarea la aero-alergeni pe cale cutanată, asociată cu alergia alimentară (sensibilizare digestivă), induce frecvent sindromul poli-alergiilor.

Reducerea expunerii copilului cu DA la evenimente stresante

Diverse evenimente stresante (psihice, climatice, fizice etc.) induc pruritul şi scărpinarea, simptome care pot deveni persistente agravând leziunile dermatitei. Diagnosticul şi tratamentul psihologic, ca şi aplicarea unor

Scanned with OKEN Scanner

tehnici de relaxare, de modificare a comportamentului, sau biofeedback, potențează rezultatele celorlalte măsuri terapeutice în DA moderată sau severă (71,72).

Reducerea expunerii la factori declanşatori/agravanți nespecifici

Pielea afectată de DA este hiperreactivă, predispusă la agravarea/extinderea inflamației şi rezistență la tratamentul comun nu numai prin contactul cu alergenii specifici, dar şi sub efectul unor agenți infecțioşi, stres, iritanți: săpun dur, detergenți, lână, fibre sintetice, îmbrăcăminte strâmtă, diverse substanțe chimice, temperaturi extreme şi mediu foarte umed/uscat. Reducerea, dacă este posibil înlăturarea acestor factori, este o componentă importantă a tratamentului preventiv şi curativ în DA (71).

• *Hidratarea* este o componentă principală a tratamentului, se efectuează zilnic şi chiar de mai multe ori pe zi deoarece pielea este uscată, pierde apă şi are o scădere a capacității de reținere a apei.

Baia copilului cu DA se desfăşoară în condiții speciale. Pentru igiena tegumentului se recomandă substituenți de săpun (emulsii), adăugarea de uleiuri de baie speciale hipoalergenice, cu pH neutru, fără urme de alcool sau substanțe astringente care usucă pielea. Crustele se înlătură cu blândețe după emolierea lor cu unguente neutre. Temperatura apei de baie va fi 37^0-38^0, măsurată cu termometru sau apreciată de mamă prin senzația de călduț (confort) la pielea cotului. Hidratarea se poate obține, în formele uşoare ale DA prin duş. Hidratarea feței se obține prin aplicare de comprese umede călduțe, decupând ochii, nasul şi gura.

După hidratare tegumentul se usucă prin tamponare şi se aplică imediat (în primele 3 minute) emolient hipoalergenic; în zonele lezate se aplică tratamentul antiinflamator topic hotărât de medic.

• *Îmbrăcămintea largă şi lenjeria de pat* din bumbac fără urme de detergenți. Se obține prin spălare la temperaturi înalte cu detergent lichid hipoalergenic urmată de clătire dublă. Patul are saltea de burete, perne şi învelitori cu melană, acoperite cu huse care se spală frecvent.

• *Camera* copilului va avea o temperatură de 22^0-24^0 pentru sugar şi 18^0-22^0 pentru copilul mai mare (noaptea ≤ 20^0) pentru a evita supraîncălzirea şi transpirația care declanşează/agravează pruritul. Umiditatea ideală a locuinței trebuie menținută la 40-60%.

• *Copilul cu DA trebuie menținut activ* dar se va evita sportul care implică transpirație intensă şi/sau echipamente grele strânse pe corp. Mulți autori recomandă înotul dar se va ține seama că bazinele conțin substanțe dezinfectante iritante. Din acest motiv înotul va fi urmat de spălare imediată cu săpun special şi aplicare de emoliente (32).

Scanned with OKEN Scanner

• *Expunerea la soare* este benefică la cei fără sensibilizare la raze ultraviolete; expunerea prelungită produce supraîncălzire, transpirație și întreține DA.

Repararea și susținerea barierei cutanate prin hidratare asociată cu aplicarea de emoliente

Pierderea crescută trans-epidermală de apă și reducerea nivelului ceramidelor sunt cauze importante de handicap al funcției de barieră a pielii.

Hidratarea asociată cu aplicarea de emoliente sunt verigi importante în tratamentul leziunilor active, cât și în profilaxia recăderilor DA. Combinația hidratare-emoliente aplicată cronic combate uscăciunea pielii (xeroza) și asigură o sursă exogenă de lipide.

Acest tratament se aplică pe toată suprafața cutanată, deoarece pielea nelezată a bolnavului cu DA are aspect uscat și prezintă (47):

- în epiderm urme de hiperkeratoză, hiperplazie și edem intercelular
- membrana bazală este subțiată
- dermul este ușor infiltrat (limfocite), celulele endoteliale mărite, vasele limfatice dilatate

În DA formă ușoară măsurile de hidratare prin baie, introducerea zonei lezate în apă caldă sau comprese umede călduțe, urmate de aplicarea emolientului pe toată suprafața corpului, exclude frecvent necesarul de corticosteroizi topici (CST) (73).

În DA moderat/severă (leziuni extinse active), rezistentă la tratamentul comun, se recomandă hidratarea prin baie zilnică cu durata de 5 minute (temperatura 27^0-30^0) adăugând ulei în ultimele 2 minute. Se combină cu aplicare de bandaje, pijamale sau alte piese de lenjerie, umede, pe toate zonele lezate. Aceste măsuri reduc pruritul (evitând leziunile de grataj), reduc pierderea de apă, refac epidermul și favorizează penetrarea corticosteroidului topic diluat. Bandajul umed se acoperă cu unul uscat și se schimbă după cel mult două ore pentru a evita macerațiile și infecțiile pielii. Îmbrăcămintea umedă este rezervată pentru DA rezistentă la tratament, manevrele vor fi efectuate sub monitorizare medicală.

O altă metodă, în funcție de leziune, constă în introducerea zonei afectate în apă călduță 15-20 minute, uscare prin tamponare cu prosop de bumbac și aplicarea imediată a unui agent oclusiv.

La față se aplică bandaje umede, comprese sterile sau batistă de bumbac decupată pentru ochi, nas, gură.

Bandajele umede **nu** se aplică peste inhibitori de calcineurină.

Combinația bandajelor umede numai cu emoliente nu dă rezultate în DA severă. Bandajele umede (sau alte mijloace de ocluzie umedă) și corticosteroizi diluați aplicate de două ori pe zi ameliorează leziunile în

Scanned with OKEN Scanner

aproximativ 14 zile după care aplicațiile se reduc la odată pe zi. Ulterior se continuă cu terapia pro-activă. Prin această metodă se evită complicațiile sistemice ale excesului de corticosteroizi şi se poate evita introducerea imunosupresivelor (74).

Emolientele au abilitatea de a se intercala în interstițiul zonei stratum corneum. Astfel, este prevenită pierderea de apă, este protejată integritatea şi funcția stratum corneum, este favorizată vindecarea fisurilor şi consolidată bariera în calea alergenilor, iritanților şi patogenilor. Totodată scade necesarul de tratament antiinflamator (75). Substanțele recomandate pentru emolierea pielii cu DA, în funcție de conținut, au următoarele efecte: atrag şi rețin apa (glicerol), sunt ocluzive (vaselina simplă), au efect lubrifiant (lanolina sau emoliente fiziologice care conțin lipide).

În epiderm lipidele oferite de emoliente sunt preluate de transportori şi transferate în keratinocite, unde sunt metabolizate. După captarea în keratinocite, acizii graşi cu lanț lung sunt metabolizați, generând în stratum corneum lamele intercelulare hidrofobice, corectând astfel permeabilitatea barierei epidermale şi reparând zonele compromise.

Emolientele care conțin lipide fiziologice formulate în raport molar optimal: colesterol, ceramide, palmitat şi linoleat (3:1:1:1) penetrează şi asigură blocurile lipidice din keratinocite stimulând sinteza lipidelor endogene, având efect rapid în recuperarea barierei cutanate. Hidratarea pielii se menține dacă se aplică de 2 ori pe zi emolientul care conține o bază hidrofilică (exemplu uree 5%); contribuie şi celelalte măsuri ca: uleiul de baie, gelul de duş, emulsiile şi soluțiile micelare.

Emolientele nu trebuie să conțină potențiali alergeni sau iritanți, preparatul folosit va fi cel pe care îl tolerează bolnavul. La sugar şi copilul mic sunt contraindicate emoliente care conțin uree sau propilenglicol datorită efectelor lor secundare (disfuncție renală, respectiv toxicitate). La toate vârstele copilului a fost demonstrat riscul de sensibilizare şi alergie după aplicarea emolientelor care conțin alergeni din alune sau ovăz sau alergie de contact după lanolină, alcool, metillisothiazolinol care sunt contraindicate sub vârsta de 2 ani. Recent s-au introdus în comerț produse care pot conține saponine, flavonoide şi riboflavine din extracte non-proteice de ovăz şi lizate bacteriene din Aquaphilus dolomiae sau Vitreoscilla filiformis (63).

Recomandările emolientului depind de statusul individual al pielii, sezon, condiții climatice, momentul zilei. Se aplică de 2-3 ori pe zi după hidratare. Aplicarea directă a emolientului pe leziune activă nu este tolerată. În această zonă cutanată se aplică tratament anti-inflamator topic (72). Durata aplicării emolientelor este reglată de severitatea DA. În forma uşoară şi medie aplicarea corectă de 2 ori pe zi reduce necesarul de CST în 3-6

Scanned with OKEN Scanner

săptămâni, tratamentul cu emolient continuându-se pe termen lung (asociat cu hidratarea).

Unii bolnavi prezintă prurit după baie, ceea ce agravează dermatita; în acest caz se aplică numai emoliente.

În DA cronică hidratantul recomandat poate fi un amestec „apă în ulei" (Eucerin, Aquafor) care se aplică de 3-4 ori pe zi.

Uleiurile vegetale au fost considerate clasic ca benefice pentru sinteza barierei lipidice epidermale prin acizi graşi esenţiali şi neesenţiali, steroli, acid linoleic (refac bariera mecanică) (76); nu sunt susţinute în ghidurile moderne de tratament.

Controlul colonizării bacteriene şi tratamentul infecţiilor

Colonizarea şi infecţiile dermatitei atopice sunt favorizate de deficienţe ale peptidelor anti-microbiene cutanate şi ale imunităţii celulare.

Colonizarea leziunii cutanate cu stafilococ auriu meticilinorezistent este frecventă însoţindu-se şi de colonizare nazală.

Săpunurile anti-bacteriene reduc eficient flora cutanată, dar pot fi iritante pe zona lezată. De aceea a fost propusă reducerea colonizării bacteriene cutanate şi nazale prin adăugarea de hipoclorit de sodiu în baie (1/8 de măsură de 1-3 ori pe săptămână) concomitent cu aplicaţii nazale cu mupirocin de două ori pe zi, 5 zile pe lună o perioadă de 3 luni; Nu se recomandă eritromicina sau alte macrolide pentru a evita dezvoltarea rezistenţei stafilococului la aceste antibiotice (Huang 2009 citat de 71). Bieber (2010) menţionează efectul benefic al emolientelor care conţin uree în concentraţie de până la 4% la copii (mai mari de 3 ani) şi peste 10% la adulţi, combătându-se astfel xeroza şi colonizarea bacteriană (24). Îmbrăcămintea impregnată cu argint a redus colonizarea cu stafilococ auriu, a ameliorat scorul leziunilor şi necesarul de corticosteroizi topici (CST).

Infecţia evolutivă cu stafilococ auriu meticilino-rezistent se însoţeşte de riscul diseminărilor sistemice, mai ales la copil. Agravarea leziunilor şi rezistenţa DA la tratament impune efectuarea culturii bacteriene şi antibiogramei din leziune.

A fost recomandată administrarea injectabilă de cefalosporine din generaţia I, II şi peniciline rezistente la penicilinază. Tratamentul cu durata de 7-10 zile este benefic în infecţia cu tulpini care au un spectru larg de sensibilitate. În alergia la penicilină sau cefalosporine se administrează azitromicină sau eritromicină (limitată de apariţia rezistenţei). Acidul fusidic aplicat topic în cure scurte este recomandat datorită concentraţiei minime inhibitorii scăzute şi penetraţiei tisulare satisfăcătoare.

În infecţiile severe administrarea injectabilă de antibiotice, dirijată de antibiogramă, se poate asocia cu aplicarea de mupirocin local şi nazal (24).

Scanned with OKEN Scanner

Nu se recomandă administrarea cronică profilactică de antibiotice deoarece induce rezistență și provoacă sensibilizări.

Depistarea și tratamentul corect al colonizării și/sau infecției cu stafilococ auriu scade necesarul de CST. Pe de altă parte CST corectă reduce riscul colonizării cu stafilococ (77).

Profilaxia infecției cu stafilococ auriu include: adaos intermitent în baie de hipoclorit de sodiu 0,05%, păstrarea emolientelor în frigider, igiena mâinilor personalului de îngrijire, aplicarea emolientelor cu lizate bacteriene din Aquaphilus dolomiae sau Vitreoscilla filiformis, utilizarea materialului textil impregnat cu argint (scade colonizarea bacteriană) (78).

Infecții virale

- Infecția cu herpes simplex poate evolua ca și co-infecție cu stafilococul, situație semnalată de lipsa de răspuns la antibiotice și de agravarea leziunilor.

În infecția cu herpes simplex manifestările clinice sunt: febră, vezicule ombilicate cu tendință la abcedare, evoluție spre aspect hemoragic și crustos. Prin confluența leziunilor se produc arii mari denudate sângerânde. Prin diseminare sistemică apar complicații oculare și meningită (nu se practică puncție lombară prin pielea lezată). Diagnosticul se precizează prin examinarea frotiului de celule detașate din veziculă (colorație Giemsa-Tzanck), PCR și/sau cultură virală.

La vârste mici poate fi administrat tratament cu aciclovir oral sau intra-venos (în funcție de severitatea leziunilor): la sugar 30 mg/Kg/zi divizat la 8 ore, la copilul cu vârsta peste 1 an 1500 mg/m^2/zi divizat la 8 ore. Durata tratamentului va fi între 7-21 zile în funcție de evoluția leziunilor (79). În eczema herpeticum recurentă se introduce profilaxie cu aciclovir. Volaciclovir este indicat la copii începând de la vârsta de 12 ani în tratamentul herpesului labial și în varicelă.

- Infecția cu virusul varicela-zoster la copilul cu DA facilitează infecția bacteriană în leziune și/sau sistemică. Vaccinarea sugarului pentru acest virus este recomandată deoarece nu s-a constatat agravarea DA sau creșterea riscului de sensibilizare la alergeni, răspunsul la vaccin fiind asemănător cu cel al copiilor sănătoși.

Vaccinările copilului cu DA se fac conform programului național. Nu se administrează nici un vaccin în timpul fazei acute a DA. Se aplică 2 săptămâni corticoterapie topică asociată tuturor măsurilor de management; se vaccinează după ameliorarea leziunii, cu excepția vaccinului antivariolic (80). Copiii tratați cu imunosupresive vor fi vaccinați sub supravegherea specialistului.

Scanned with OKEN Scanner

- Eczema vaccinatum, complicație a vaccinării anti-variolice, evoluează sever cu agravarea eczemei, diseminare sistemică şi mortalitate ridicată (5-40%). Tratamentul cuprinde medicamente antivirale, imunoglobuline specifice i.v., tratament local al eczemei severe. Vaccinarea anti-variolică este contraindicată la bolnavul cu istoric sau leziune activă a DA; profilaxia este asigurată de vaccinarea corectă a populației (81).

- Eczema coxsackium este frecventă la copiii cu DA în faza de leziune activă având potențial de diseminare sistemică. Infecția cu virusul Coxsackie A6 poate evolua cu leziuni difuze sau localizate în zonele afectate de eczemă. Tratamentul cuprinde hidratare şi CST.

- Infecția cu virusul Molluscum contagiosum (prurigo) are potențial evolutiv sever la copii cu DA. Sunt recomandate medicamente topice de tip cortizon, cidofovir, hidroxid de potasiu, tretinoin. Copiii nu tolerează crioterapia şi chiuretajele (63).

Infecția fungică va fi suspectată în DA severă şi rezistentă la tratament. Infecția cu Malassezia sympodialis se poate confirma prin prezența anticorpilor IgE specifici. Se recomandă tratament sistemic cu derivați de imidazol (fluconazol sau itraconazol) şi topic cu ketoconazol, ciclopriroxolamină. Răspunsul la anti-inflamatoare topice este mai bun decât la antifungice (82).

Tratamentul anti-inflamator topic

Aplicarea anti-inflamatoarelor topice care conțin corticosteroizi sau inhibitori de calcineurină (ICT) este restricționată la leziunile acute de debut sau în recăderile inflamației DA.

Sunt necesare câteva precizări:

• Definirea exacerbării: amplificarea intensității sau a extensiei leziunilor în mai puțin de 2 săptămâni la bolnavul aflat sub tratament cronic. În acest caz se verifică corectitudinea tratamentului recomandat anterior, prezența factorilor agravanți, iritanți. Anti-inflamatoarele topice se aplică de 2 ori pe zi până la ştergerea leziunii şi încă 3 zile, urmând terapia pro-activă. Uneori se impune o nouă linie de tratament.

• Definirea remisiunii: fără simptome acute mai mult de 8 săptămâni. Remisiunea completă constă în absența leziunilor (se admite discromie reziduală) fără tratament timp de 8 săptămâni.

• Intoleranța la tratamentul topic se manifestă prin agravare (sau oricare alt disconfort) şi este declarată în primele 2 săptămâni de tratament.

• Rezistența la tratament se declară după 2 săptămâni de tratament corect dacă leziunile mențin acelaşi aspect sau sunt agravate.

Tratamentul cu corticosteroizi topici (CST)

CST este benefică atât pentru tratamentul DA cu mecanism IgE (dominație LTh2), cât şi în psoriazis dominat de mecanism LTh1.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele antiinflamatorii ale glucocorticosteroizilor sunt numeroase: accelerarea apoptozei eozinofilelor (Eo) şi LT, supresia funcției şi proliferării LT şi a celulelor endoteliale, scăderea edemului în derm, reducerea permeabilității vasculare (83).

În SUA corticosteroizii topici au fost clasificați în 7 categorii de potență anti-inflamatoare (stabilită printr-un test vasoconstrictor specific), de la super-potenți (clasa I) la cei cu potență redusă (clasa VII)(vezi Tabel II). În Europa CST super-potenți sunt cuprinşi în grupa IV şi cei mai slabi în grupa I (Tabel III).

La copii se vor recomanda numai CST cu potență redusă sau moderată (84). În DA forma moderată/severă se aplică CST cu potență medie pentru o durată scurtă de timp. Rezultatele sunt mai bune decât cu aplicarea prelungită a unui preparat cu potență redusă (Thomas 2002 citat de 24).

În cursul tratamentului de atac dispariția pruritului obținută prin 2 aplicații CST pe zi permite trecerea la un tratament mai blând prin:

- înlocuirea preparatului utilizat cu altul mai puțin potent
- menținerea aceluiaşi tratament (CST mai potent) în administrare alternativă

După tratamentul de atac urmează trecerea la regimul tratamentului pro-activ; întreruperea tratamentului topic anti-inflamator este determinată de obținerea remisiunii (vezi definirea remisiunii).

Tratamentul leziunii cu CST se însoțeşte de aplicarea de emolient pe toată suprafața cutanată; *zona tratată cu CST beneficiază de emolient după un interval de 30 minute - 2 ore (nu concomitent sau imediat), pentru a nu dilua sau împrăştia preparatul cortizonic* (85).

Durata tratamentului de atac cu CST până la ştergerea clinică a inflamației este rapo.tată diferit de la 4-7 până la 14 zile, cu condiția aplicării concomitente a tuturor măsurilor înscrise în planul terapeutic.

Deoarece se recomandă *aplicarea CST în strat foarte subțire*, în practica curentă a fost propusă „finger tip unit" (FTU) reprezentând cantitatea de cremă evacuată pe lungimea primei falange a indexului şi extinderea în strat subțire pe o suprafață de mărimea a două palme de adult.

Preparate CST recomandate la copilul foarte mic: sub vârsta de 3 luni denisonid 0,05% sau fluticazona propionat 0,005% unguent (în forma severă), sub 1 an aclometazona dipropionat 0,05% unguent/cremă, sub vârsta de 2 ani mometazona furoat 0,1% cremă (în DA moderată/severă). Tipic, CST sunt indicați după vârsta de 3-4 săptămâni.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel II. Clasificarea CST în funcție de potență
(adaptat după Stoughton R.B. citat de 9)

GRUP 1
Clobetasol propionat 0,05% unguent/cremă
Betametazon dipropionat 0/05% unguent, loțiune/gel
Fluocinonid 0,01% cremă

GRUP 2
Mometazon furoat 0,1% unguent
Halcinonid 0,1% cremă
Fluocinonid 0,05% unguent/cremă
Dezoximetazon 0,25% unguent/cremă
Betametazon dipropionat 0,05% cremă

GRUP 3
Fluticazon propionat 0,005% unguent
Halcinonid 0,1% unguent
Betametazon valerat 0,1% unguent

GRUP 4
Mometazon furoat 0,1% cremă
Triamcinolon acetonid 0,1% unguent/cremă
Fluocinolon acetonid 0,025% unguent

GRUP 5
Fluocinolon acetonid 0,025% cremă
Hidrocortizon valerat 0,2% unguent

GRUP 6
Dezonid 0,5% unguent/cremă/loțiune
Alclometazon dipropionat 0,05% unguent/cremă

GRUP 7 (cel mai puțin potent)
Hidrocortizon 2,5%, 1%, 0,5% unguent/cremă/loțiune

Scanned with OKEN Scanner

Tabel III. Clasificarea europeană a corticosteroizilor topici în 4 grupe de potență (adaptat după 86)

Potență redusă
- prednisolon acetat 0,5%
- hidrocortizon acetat 1%
- metilprednisolon acetat 0,25%

Potență moderată
- clobetazol 0,05%
- hidrocortizon aceponat 0,1%
- dexametazon 0,08%
- dezoximetazon 0,05%
- fludroxicortid 0,025%
- fluocortin 0,75%
- flumetazon pivalat 0,03%
- fluocortolan caproat 0,25%
- prednicarbat 0,25%

Potență mare
- hidrocortizon butirat 0,1%
- hidrocortizon aceponat 0,127%
- triamcinolon acetonid 0,1%
- metilprednisolon aceponat 0,1%
- halometazon 0,05%
- fluocinolon acetonid 0,025%
- mometazon furoat 0,1%
- fluticazon propionat 0,05%
- betametazon dipropionat 0,05%

Potență foarte mare
- diflucortolon valerat 0,03%
- halcinonid 0,1%
- clobetazol propionat 0,05%

CST cu risc redus de a produce atrofie cutanată: prednicarbat, mometazona furoat, fluticazona şi metilprednisolon acetonat (71).

Tratamentul DA cu recăderi frecvente (2-3/lună) la copil constă în aplicarea cronică de CST cu potență medie 2 zile consecutive pe săptămână cu durata de 16-20 de săptămâni. Pe parcursul acestui tratament cronic dispariția pruritului şi ameliorarea leziunii permite schimbarea preparatului utilizat cu unul cu potență mai redusă.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare şi complicaţiile CST au fost asociate cu: vârsta mică, potenţa crescută a preparatului, aria prea mare de aplicare, aplicarea sub măsuri ocluzive, prăbuşirea funcţiei de barieră a pielii sub tratamente agresive, existenţa unor modificări genetice ale receptorilor pentru cortizon, infecţii netratate.

Modificările locale posibile sub tratament incorect sunt: subţierea pielii, telangiectazii, congestie, zone hipopigmentare, acnee, scăderea funcţiei de barieră a pielii şi infecţii.

Complicaţiile sistemice ale CST apar după aplicaţii prelungite de corticosteroizi topici cu potenţă ridicată (± episoade de corticoterapie sistemică) şi dispar repede după scăderea dozei (87).

Schimbarea unui CST potent cu altul din aceeaşi categorie de potenţă creşte riscul de tahifilaxie; recomandările Wikimedia Fundation Inc. 2011 constau în aplicarea CST alternativ: o săptămână cu tratament/o săptămână fără tratament sau 3 zile/săptămână cu tratament şi 4 zile fără. Intervenţia precoce a tratamentului anti-inflamator, condus după ghiduri, ameliorează net prognosticul privind severitatea bolii şi frecvenţa recăderilor.

În zonele foarte sensibile la cortizon (pleoape, faţa, regiunea genitală, interdigital, zona inghinală) **nu** se recomandă CST. Dacă severitatea leziunilor o impune se aplică CST cu potenţă redusă. În aceste zone au fost introduşi ca imuno-modulatori, inhibitorii de calcineurină (ICT) cu efect anti-inflamator.

Inhibitori de calcineurină topici (pimecrolimus, tacrolimus)

Tacrolimus unguent (pro-topic 0,03% şi 0,1%) şi pimecrolimus cremă (Elidel 1%) au fost aprobate pentru tratamentul topic în DA la copil în anii 2000-2001.

Efectul imuno-modulator este realizat prin inhibiţia calcineurinei (fosfatază dependentă de calmodulină), enzimă implicată în activitatea răspunsului imun celular. Tacrolimus inhibă activarea: LT, celulelor Langerhans, mastocitelor şi keratinocitelor; 3 zile de tratament topic au redus infiltratul cu limfocite şi Eo, au redus expresia receptorilor FcεRI pe celulele Langerhans şi pe celulele dendritice inflamatorii epidermale, concomitent cu scăderea pruritului.

Pimecrolimus inhibă producerea de citokine Th1 şi Th2, scade eliberarea mediatorilor din mastocite şi bazofile, scade capacitatea celulelor dendritice de prezentare a antigenului. ICT nu afectează răspunsul imun primar (47).

Experienţa clinică acumulată la copii situează ICT ca linie secundară de tratament de la vârsta de 2 ani sau mai mult. Pentru DA uşoară/moderată

Scanned with OKEN Scanner

se recomandă pimecrolimus cremă 1% şi în DA moderat/severă tacrolimus 0,03%; de la vârsta de 16 ani tacrolimus unguent 0,1% (9,71,88).

Unele studii recomandă pimecrolimus 1% cremă începând cu vârsta de 3 luni şi tacrolimus 0,1% de la vârsta de 2 ani pentru tratament de atac şi pe termen lung. S-a obținut spațierea recăderilor DA la sugari (64% din lot comparativ cu 34% sub tratament CST) (89).

Aplicarea pimecrolimus pe leziuni faciale poate produce inițial arsură/ înțepătură. Pimecrolimus nu este recomandat pentru tratament pe termen lung în Ghidul de Tratament al Consensului European din 2018 (63).

Peste vârsta de 16 ani şi la adult tacrolimus unguent 0,1%, aplicat pe termen lung (tratament pro-activ) în monoterapie, a redus numărul recăderilor dermatitei, evitând complicațiile CST.

Studiul comparativ al efectelor betametazonei şi pimecrolimus a evidențiat reducerea expresiei genelor enzimelor implicate în sinteza lipidelor şi a proteinelor mici bogate în prolină, sub tratament topic cu betametazonă. Aceste modificări, care perturbă restaurarea stratum corneum, nu s-au produs sub tratament cu pimecrolimus (91). ICT sunt recomandați pentru tratamentul leziunilor active ale DA şi în tratament intermitent pe termen lung, în ariile cutanate sensibile (față, pleoape, regiunea genitală); sunt bine tolerați şi nu produc dependență (90).

Tratamentul topic anti-inflamator la copii trebuie adaptat vârstei ținând seama de calitățile medicamentului topic (Tabel IV), gradului de severitate al DA, sensibilitatea zonelor afectate, argumentele clinice acumulate.

Cisaborol, inhibitor al PDE4, a fost recomandat recent pentru tratament topic în DA activă, începând cu vârsta de 2 ani; PDE4, reglator al producerii citokinelor, are valori crescute în celulele inflamatorii circulante.

Tabel IV. Recomandări pentru tratamentul anti-inflamator topic al DA moderat/severă

Vârsta	Medicamente topice			
	Glucocorticosteroizi topici		Tacrolimus	Pimecrolimus
	Potență redusă	Potență moderată		
>2 ani	Da	Uneori	Da	Da (posibil de la 3 luni)
<2 ani	Da	Utilizare diluată	Nu	Da
În alăptare (mama cu DA)	Da	Da	Posibil cu indicație strictă	Posibil cu indicație strictă

Scanned with OKEN Scanner

„Terapia minimă pentru eczema minimă"

Administrarea intermitentă, prelungită, a anti-inflamatoarelor topice, cunoscută sub denumirea de **terapie pro-activă,** a fost impusă de recăderile frecvente ale leziunilor eczematoase prin contactul cronic cu triggeri, existența defectelor genetice sau dobândite ale barierei cutanate şi a unei inflamații sub-clinice a tegumentului din zonele neafectate, aparent sănătoase.

Zonele afectate de inflamație anterior remisiunii vor fi tratate intermitent cu anti-inflamatoare topice pe o durată variabilă, individualizată. Concomitent se aplică emoliente pe toată suprafața cutanată, inclusiv pe zonele profilactizate cu anti-inflamator după un timp (30 minute - 2 ore).

Alegerea medicamentului anti-inflamator pentru tratamentul pro-activ, ICT sau CST cu potență redusă, depinde de localizarea leziunii, experiența medicului, tolerabilitatea pacientului, raportul cost/eficiență.

Apariția simptomelor recăderii sub tratamentul pro-activ impune reluarea imediată a tratamentului activ până la ştergerea inflamației plus încă 3 zile față de durata curelor în acut aplicate anterior. În continuare tratamentul pro-activ va avea o durată dependentă de severitate: 3 luni pentru DA uşoară, 6 luni pentru forme medii şi 9-12 luni pentru DA severă, scopul fiind de a ține sub control inflamația sub-clinică (92).

În DA moderat/severă se menține un tratament topic regulat pe zonele anterior afectate cu ICT sau CST cu potență redusă de 2-3 ori pe săptămână, odată sau de două ori pe zi (93).

În forma uşoară a DA hidratarea şi emolientele sunt suficiente ca tratament cronic; eventual în recăderi (care sunt rare) se reia tratamentul anti-inflamator.

În concluzie, tratamentul leziunilor acute de debut sau a exacerbărilor impun tratament anti-inflamator (CST şi ICT) cu durata de 4-7 zile. Concomitent se aplică măsuri de susținere a barierei cutanate (hidratare, emoliente), antiseptice, tratamentul infecțiilor (local, la nevoie general), reducerea expunerii la alergen. Combaterea pruritului se obține prin aplicare de loțiune cu cromoglicat Na 4% şi/sau antagonizarea receptorilor canabinoizi, anestezice, capsaicină; tratamentul cu anti-histaminice nu este totdeauna eficient. În continuare tratamentul pro-activ reduce frecvența recăderilor şi poate induce o remisiune persistentă. Hidratarea urmată de aplicarea de emoliente va continua, ca tratament de întreținere şi după obținerea unei remisiuni complete a DA.

Tratamentul este orientat de ghiduri şi individualizat în funcție de severitatea DA şi asocierea altor boli alergice sau non-alergice.

Scanned with OKEN Scanner

Fototerapia

Expunerea copilului cu DA la soare va fi moderată, ținând seama de factorii asociați care pot provoca pruritul: căldura, transpirația, umiditatea.

Tratamentul cu raze ultraviolete (UV) este restricționat la copii datorită efectelor secundare. La adolescenți (peste vârsta de 12 ani) se recomandă UV în bandă largă tip B (280-320 nm) sau A (320-400 nm) sau bandă îngustă tip B (311-313 nm). Combinația UVB-CST, UVB-UVA, ca şi dozele medii şi mari UVA1 (340-400 nm) par a fi superioare fototerapiei cu UVA-UVB în DA severă.

Efectele adverse pe termen scurt sunt: eritem, prurit, durere, pigmentare. Pe termen lung pot produce îmbătrânirea prematură a pielii şi malignități cutanate (94).

Tratament sistemic în DA severă

În lipsa răspunsului la tratamentul anti-inflamator topic, în condițiile respectării tuturor condițiilor non-farmacologice, se poate recomanda (în funcție de severitatea DA şi a altor particularități ale bolnavului): corticoterapie sistemică, ciclosporina A, azathioprina, micofenolatul de mofetil, metotrexat şi/sau imunoglobuline i.v., IFNγ (24,71,95).

Corticoterapia sistemică

Administrarea orală sau injectabilă de corticosteroizi în cure foarte scurte este indicată numai în manifestările acute severe ale inflamației, asociată celorlalte măsuri de tratament. Doza de prednison oral 0,5mg/Kg se administrează maximum 7 zile; la întreruperea tratamentului apar recăderi. Administrările prelungite sau curele frecvente dau steroido-dependență şi complicațiile sistemice cunoscute. Aceste complicații sunt cu atât mai grave cu cât se realizează un cumul de cortizon prin asocierea tratamentului topic cu CST cu potență înaltă.

Ciclosporina A

Este un imunomodulator care acționează prin supresia transcripției citokinelor în limfocite. Se administrează oral în asociere cu corticosteroizii topici în DA severă, refractară la tratament. Dozele start la copil: sub vârsta de 2 ani 2,5 mg/Kg/zi şi 5 mg/Kg/zi peste vârsta de 2 ani, de 2 ori pe zi la debut, apoi odată pe zi, timpul de răspuns fiind de 2 săptămâni. Doza de menținere este de 2,5-3 mg/Kg/zi. Durata unei cure este determinată de evoluția dermatitei, iar întreruperea tratamentului se face prin reducerea treptată a dozelor cu 0,5-1 mg/Kg la fiecare 2 săptămâni; la unii bolnavi se poate aplica un regim intermitent. Raportările privind durata, riscul de recădere la întreruperea tratamentului, sau dimpotrivă persistența remisiunii obținute, sunt variabile.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a vaccina copiii tratamentul cu ciclosporină se întrerupe 2 săptămâni înainte şi 4-6 săptămâni după.

Tratamentul cu ciclosporină este acceptat de unii specialişti şi la gravida cu DA severă.

Toxicitatea renală poate induce hipertensiune arterială şi insuficienţă renală, ceea ce impune monitorizarea creatininei serice şi a tensiunii arteriale (TA) pe tot parcursul tratamentului.

Tratamentul cu ciclosporină nu se combină cu fototerapia.

Azathioprina

Este recomandată dacă ciclosporina nu a dat rezultate sau a fost contraindicată.

Efectul imunosupresiv ca analog purinic situează, clasic, acest medicament ca posibilitate de tratament în DA severă, refractară la tratamentul comun. Experienţele acumulate la copil sunt insuficiente, mai ales pentru curele pe termen lung.

Efectele adverse sunt severe (mai ales la copiii cu deficit de metiltransferază tiopurinică): mielosupresie, hepatotoxicitate şi alte complicaţii gastrointestinale, receptivitate crescută pentru infecţii, malignităţi.

Micofenolatul de mofetil

Este un inhibitor al biosintezei purinelor care şi-a dovedit efectul benefic şi în boli inflamatorii cutanate refractare la tratamentul clasic, inclusiv în DA la copii. Dozele start de 20-50 mg/Kg/zi la copilul mic şi 30-40 mg/Kg/zi la adolescenţi au indus reducerea scorului de severitate al DA în aproximativ 4-8 săptămâni, cu efecte maxime la 8-12 săptămâni. În tratamentul de menţinere dozele cresc cu 500 mg la 2-4 săptămâni, fără a depăşi 30-50 mg/Kg/zi. Nu produce complicaţii semnificative. Este contraindicat în sarcină.

Metotrexat

Studiul comparativ al evoluţiei DA severe la copii trataţi cu ciclosporină sau metotrexat a evidenţiat efecte benefice asemănătoare. Doza de metotrexat la start este de 10-15 mg/m^2/săptămână; poate fi crescută cu 2,5-5 mg/săptămână. Timpul de răspuns clinic este de 8-12 săptămâni. În tratamentul de menţinere dozele se scad cu 2,5 mg/săptămână.

Imunoglobuline intravenos

Indicaţia este justificată de rolul imuno-modulator, de interacţiunea directă cu toxine şi microbi, de conţinutul crescut în anticorpi specifici antitoxină stafilococică (Jolles 2002 citat de 71). Raportările clinice sunt încă insuficiente.

Scanned with OKEN Scanner

Interferon γ

Poate influența favorabil evoluția DA prin reducerea proliferării şi supresia funcției limfocitului Th2 şi în consecință se reduce răspunsul IgE şi eozinofilia. La debutul tratamentului poate apare o simptomatologie de tip gripal. Raportările clinice sunt puține la copii.

Tratamentul biologic

Se adresează componentelor implicate în declanşarea şi întreținerea inflamației eczematoase: celule, mediatori, receptori, molecule de adeziune, factori de transcripție nucleară etc.

Introducerea unui tratament biologic impune încadrarea corectă a fenotipului DA, a endotipului şi adaptarea la particularitățile bolnavului.

Lista medicamentelor din această categorie se îmbogățeşte treptat pe măsura descoperirii participanților la patogenia DA fiind mai restrânsă la copii.

- Tratament anti-IgE:

• Administrarea omalizumab la astmatici care asociau DA a ameliorat leziunea la cei fără mutații ale filaggrinei.

Tratamentul anti-IgE cu omalizumab în DA a dat rezultate divergente explicate prin dependența de nivelul IgE. La valori mai mari de 700 KU/ml rezultatul a fost mai redus deoarece, probabil, nu a fost neutralizat total IgE.

• Eliminarea IgE obținută prin imuno-adsorbție specifică IgE pe coloane care conțin o matrice acoperită cu anticorpi anti-IgE umană (preparată pe şoarece). Aplicarea repetitivă a imuno-adsorbției la bolnavi cu vârsta 17-55 ani şi reducerea tranzitorie a nivelului IgE serice a fost urmată de ameliorarea persistentă a DA severă, rezistentă la toate măsurile terapeutice cunoscute.

Mecanismul probabil de acțiune al acestei metode constă în depleția de IgE specifice alergenilor, patogenilor şi al IgE auto-reactive, reducându-se legarea IgE în țesutul lezat (98).

- Alte tratamente biologice, aflate în studii, cuprind antagonişti ai citokinelor şi receptorilor sau se adresează deficiențelor intrinseci ale keratinocitelor, funcției anormale a stratum corneum, chemokinelor, proteazelor, celulelor Langerhans şi mutațiilor genice (96,97).

Dupilumab, antagonist al receptorului alfa pentru Il-4 şi Il-13, introdus în tratamentul DA severă la adult, este în studii la copii.

Tratamentul biologic nu este încă inclus în ghidurile practice ale managementului DA la copil (99).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul pruritului

Pruritul în DA este cauză de agravare şi de prăbuşire a calităţii vieţii copilului şi familiei.

Complexitatea patogeniei pruritului face dificilă combaterea sa. Receptorii pruritogeni sunt stimulaţi de mediatori ai conflictului alergic, proteaze, alte molecule acumulate în focarul de inflamaţie şi de triggeri nespecifici (uscăciune sau transpiraţie, traumatism prin scărpinat, iritanţi, stres, efort). Transmisia impulsurilor către SNC se desfăşoară prin fibre senzoriale aferente diferite (histaminergice şi non-histaminergice) urmând corticalizare complexă. Astfel, tratamentul pruritului este multidimensional.

În DA blocarea receptorilor histaminei are un efect antipruriginos redus, fiind benefică în cazurile care asociază pusee urticariene, situaţie frecventă la copiii cu alergie alimentară.

În prima linie de tratament al pruritului se situează medicamentele topice anti-inflamatorii administrate în funcţie de severitatea DA (la copil departajate de vârstă) asociind şi celelalte măsuri de combatere a inflamaţiei.

Clasic, se recomandau antihistaminice din prima generaţie care au şi efect sedativ. Societatea Germană de Pediatrie şi Medicina Adolescentului **nu** recomandă administrarea la copii a acestor antihistaminice din cauza riscului de neurotoxicitate şi reacţii paradoxale (97).

Bolnavii pot beneficia de aplicaţii cu doxepin hidroclorid cremă 5% sau doxepin oral (care blochează receptori H1, H2 având şi efect antidepresiv), anxiolitice, clonidin, melatonina, anticonvulsivante, anestezice locale (benzocaină, lidocaină, mixtură de prilocaină şi lidocaină, capsaicină).

Receptorul H4 aparţinând grupului de receptori specifici pruritului, este exprimat de terminaţiile neuronilor senzoriali, Th2, Th17 şi keratinocite. Are un rol important în declanşarea pruritului şi agravarea inflamaţiei. Antagonizarea H4 cu ZPL-389 reprezintă o perspectivă terapeutică. Nu este încă inclus în ghidurile moderne de tratament a DA la copii, la fel ca şi antagoniştii receptorilor Il-4/Il-13 şi Il-31.

Lista medicamentelor benefice în combaterea pruritului la adulţi este mai mare decât cea a copiilor.

Educaţia terapeutică cu bolnavul/părinţii şi psihoterapia reprezintă de asemenea componente importante în arsenalul măsurilor de combatere a pruritului şi de îmbunătăţire a calităţii vieţii.

Imunoterapia specifică

Este recomandată la bolnavi (selecţionaţi de alergolog) cu alergie la alimente, acarieni, polen de mesteacăn sau ierburi, dacă DA este severă şi anamnestic agravările sunt provocate de anumite expuneri.

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea omalizumab-desensibilizare orală la cei cu DA a facilitat apariția remisiunii complete, reducând mult şi riscul exacerbărilor provocate de alergenul utilizat în imunoterapie. Totuşi, la 2-4 luni după suspendarea omalizumab a reapărut DA (100).

În general, ITS nu apare ca o recomandare curentă în ghidurile de tratament a DA (63).

Educația terapeutică

La copil, diagnosticul şi tratamentul DA, ca şi al altor boli cu mecanism IgE sau non-IgE cu potențial de cronicizare, se desfăşoară în echipă complexă care cuprinde medic de familie, alergolog, dermatolog, pediatru, nutriționist, psiholog. Fiecare dintre aceşti specialişti are o participare la diagnostic, la supravegherea evoluției sub tratament şi la educație.

Educația terapeutică se desfăşoară într-un climat de încredere şi prietenie familie/bolnav/medic. Se explică natura bolii, riscurile genetice şi cele dobândite, evoluția cu remisiuni şi recăderi. Anamneza meticuloasă trebuie să includă informații despre evoluția anterioară şi tratamentele urmate. Se explică necesitatea modulării tratamentului în colaborare cu familia, în funcție de acutizare sau remisiune, necesitatea îngrijirii după un plan terapeutic a cărui respectare trebuie verificată şi care cuprinde:

- modul de îngrijire a tegumentului în zone lezate şi nelezate
- îmbrăcămintea
- temperatura şi umiditatea locuinței
- condițiile impuse de aplicarea corectă a tratamentului anti-inflamator (se explică riscurile excesului sau insuficienței tratamentului topic şi general, riscurile auto-medicației)
- condițiile de practicare a sportului şi expunerea la soare
- alimentația, ținând seama de alergiile bine dovedite la diverse alimente
- posibilitățile de reducere a expunerii la aero-alergeni: acarieni, polenuri, animale de companie (în acest ultim caz numai în alergia precizată)
- vaccinări respectând schema normală, evitând administrarea vaccinului în zonele cutanate afectate de eczemă şi ținând seama de indicațiile speciale corelate cu tratamentul DA, cu evoluția şi existența unor co-morbidități
- evaluarea creşterii şi dezvoltării, a calității somnului, performanțele neuro-psiho-motorii şi alte repere privind calitatea vieții familiei şi bolnavului

Depistarea prezenței altor boli alergice şi non-alergice va aduce elemente noi în planul terapeutic.

Planul terapeutic scris (înmânat şi familiei sub semnătură) facilitează evaluări periodice corecte în care se vor face ajustări terapeutice, descoperirea de noi triggeri, evaluarea nivelului de percepție a familiei/bolnavului şi a

Scanned with OKEN Scanner

aderenței la tratament. Acest document este rediscutat la fiecare întâlnire cu bolnavul (planificată sau la solicitare). În acest mod se reduce corticofobia şi alte temeri şi se consolidează aderența la tratament. După vizita inițială când se elaborează planul terapeutic, este bine venită o nouă vizită la una-două săptămâni, apoi la interval de trei luni.

Educația terapeutică se poate desfăşura individualizat (cu cele mai sigure rezultate), învățând în grup, susținând explicațiile prin mijloace audio-video (9,101).

Trepte terapeutice adaptate severității DA

Ghiduri recente orientează tratamentul în funcție de treptele de severitate a DA (63,72,99,102):

1. Piele uscată, fără alte leziuni: hidratarea pielii, emoliente, identificarea triggerilor, evitarea iritanților, educație.

2. DA forma uşoară (SCORAD < 25 sau eczeme trecătoare) caracterizată prin arii de piele uscată, prurit discontinuu, arii mici de roşeață:

- tratament reactiv: CST cu potență mică şi/sau ICT (situați în a doua linie de tratament) care se aplică pe zonele sensibile

- medicamente anti-prurit, sedative, hidratare, emoliente, antiseptice, textile impregnate cu argint, consiliere psihologică

3. DA formă moderată (SCORAD 25-50 sau eczemă recurentă) caracterizată prin arii de piele uscată, prurit frecvent, roşeață ± excoriații, îngroşări localizate.

- tratament reactiv: CST moderat/potenți, ICT (ca a doua linie de tratament)

- pansamente umede cu CST diluați, RUV (311 nm), tratamentul infecțiilor secundare şi alte măsuri prevăzute la treapta 2.

4. DA formă severă (SCORAD>50 sau eczemă persistentă) caracterizată prin arii extinse de piele uscată, prurit continuu supărător, roşeață ± excoriații, îngroşare extensivă a pielii, sângerări, zemuire, fisuri şi alterări pigmentare.

- tratament reactiv: spitalizare, cură scurtă de CS orali, CST foarte potenți, pansamente umede cu CST diluați, imunosupresive sistemice (ciclosporina A, azathioprina, tacrolimus oral, metotrexat, micofenolat de mofetil), tratamente biologice, fototerapie la copilul mai mare care nu răspunde la tratament topic optimizat.

- alte măsuri menționate la treapta 2

Pentru reducerea riscului de exacerbare şi ameliorarea severității DA se aplică tratamentul pro-activ.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIE ŞI PROGNOSTIC

În urmă cu câteva decenii, studii clinice prospective privind evoluția naturală a DA au raportat că debutul sub vârsta de 5 ani (mai ales sub 2 ani) îmbracă frecvent o evoluție severă, persistentă, în particular în prezența mutațiilor cu pierderea funcției genei FGN. 84% din totalul acestor cazuri (mediere IgE şi nonIgE) prezintă variate trepte de severitate până la vârsta adolescenței, persistând şi riscul recăderilor la vârsta de adult (când frecvența formelor severe se reduce la 6%).

Debutul precoce al DA favorizează alergia respiratorie cu evoluție persistentă şi frecvent severă.

Monitorizarea terapeutică complexă, modernă, de la vârsta de sugar până la adolescent, poate determina remisiune totală în 20% şi reducerea severității leziunilor până la 65% cazuri. Persistă riscul peste 50% de recăderi la vârsta de adult, frecvent ca dermatită a mâinilor.

Din totalul copiilor cu DA formă uşoară debutată precoce 40-60% pot intra în remisiune totală după vârsta de 5 ani (9).

Factori de prognostic grav corelați cu evoluție severă, risc de exacerbări şi complicații (103):

- debut precoce cu leziuni severe la vârsta de sugar
- istoric familial de DA şi/sau alte alergii severe la rude de gradul I
- hipersensibilizare la alergeni alimentari care domină la sugar şi copil mic (30% cu mecanism IgE)
- hipersensibilizare la alergeni din aer (acarieni, polenuri) care poate debuta la copilul mic, dar este mai frecventă după vârsta de 3 ani
- alergie tip IV care debutează la preşcolari, frecvența crescând cu vârsta
- prezența co-morbidităților alergice (RA ± AB)
- expuneri la triggeri specifici şi nespecifici
- suprainfecții bacteriene şi virale care pot afecta toate vârstele
- infecție cu Malassezia spondialis, complicație mai frecventă începând cu pubertatea
- educație terapeutică ineficientă şi/sau lipsa complianței părinților/bolnavului
- diagnostic tardiv, nerecunoaşterea recăderilor
- folosirea inadecvată a medicamentelor
- reacții de hipersensibilitate la tratament topic sau alți alergeni.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and atopic march. Allergy Clin Immunol 2003,112(6 Suppl.)S118-S127.
2. Kantor R., Thyssen J.P., Paller A.S., Silverberg J.I. Atopic dermatitis, atopic eczema or eczema? A sistematic review, meta-analysisi and recommendation for uniforme use of „atopic dermatitis". Allergy 2016, 71:1480-1485.
3. Bieber Th. Why we need a harmonized name for atopic dermatitis/atopic eczema/eczema! Allergy 2016,71:1379-1380.
4. Howell M.D., Parker M., Mustelin T., Ranade I.S. Past, present and future for biologic intervention in atopic dermatitis. Allergy 2015,70:887-896.
5. Darmstadt G.L., Dinulos J.G. Neonatal skin care. Pediatr Clin N Am 2000, 47,4:757-775.
6. Zheng T., Yu J., Oh M.H. et al. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. Allergy Asthma Immunol Res 2011,3:67-73.
7. Williams H., Robertson C., Steward A. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergy in childhood. J Allergy Clin Immunol 1999, 103: 125-138.
8. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. Allergy 2014,69:3-16.
9. Leung D.Y.M., Sicherer S.H. Atopic dermatitis (Atopic eczema). In Kliegman R.M., Stanton B.F., St Gee III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson's Textbook of Pediatrics. Elsevier, Edition 20,2016:1116-1121.
10. Eyerich K., Novac K. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigma. Allergy 2013,68:974-982.
11. Elias P.M., Hatano Y., Williams M.L. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside patogenetic mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2008,121:1337-1343.
12. Illi S., von Mutius E., Lau S. et all. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004,113:925-931.
13. Boguniewich M., Leung D.Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev 2011,242:233-246.
14. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. Nat Rev Immunol 2004,4:978-988.
15. Bieber Th. Atopic dermatitis. Allergy 2012,67:1475-1482.

Scanned with OKEN Scanner

98. Wegner I., Saloga J., Grabbe S. et al. IgE-specific immunoabsorbtion: New treatment option for severe refractory atopic dermatitis. Allergy 2019, 74:1190-1193.
99. Eichenfeld L.F., Boguniewich M., Simpson L. et all. Translating atopic dermatitis management guidelines into practice for primary care providers. Pediatrics 2015,136/ISSue 3
100. Lafuente I., Mazon A., Nieto M. et al. Possible recurrence of symptoms after discontinuation of omalizumab in anti-IgE – assisted desensibilization to egg. Pediatr Allergy Immunol 2014,25:717-719.
101. Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et all. ETFA/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2010,24:317-328.
102. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006,61, 8:2-20.
103. Bumbăcea R.S., Deaconu C.G. Managementul dermatitei atopice severe la copii. Alergologia 2018,2:59-63.

Scanned with OKEN Scanner

ASTMUL BRONȘIC

CAPITOLUL 3

- Astmul bronșic (AB), cea mai frecventă boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii la copil, este un sindrom complex, cu multe fenotipuri și endotipuri a căror patogenie distinctă nuanțează exprimarea clinică, limitarea fluxului de aer, hiperreactivitatea bronșică, răspunsul la tratament și prognosticul.
- Debutează majoritar la vârstă mică (80% din totalul bolnavilor de toate vârstele), începând cu perioada de sugar, favorizat de predispoziția genetică și setări epigenetice pre și postnatale sub presiunea mediului dezechilibrat prin deficitul factorilor protectori în favoarea celor proalergici (infecții virale, alergeni, perturbarea microbiomului, poluanți etc.).
- Fenotipul alergic cu eozinofilie pulmonară, mediat IgE, este cel mai frecvent la copil. Severitatea evoluției la copil determină severitatea clinică, nivelul remodelării bronșice și al reducerii funcției pulmonare la adult.
- Diagnosticul AB alergic la copil se bazează în mod particular pe anamneză (prezența simptomelor specifice și recurența lor, istoricul familial și personal de atopie), evidențierea limitărilor fluxului de aer (dificil de realizat la copilul mic), existența sensibilizărilor, răspunsul la tratamentul comun și, ideal, rezultatul scanărilor genomice. Îndeplinirea criteriilor indexului predictiv pentru AB și dovada sensibilizărilor facilitează recunoașterea precoce a AB alergic din multitudinea de cauze ale wheezing-ului recurent la sugar și copilul mic.
- Diagnosticul diferențial cu multitudinea de boli însoțite de sindrom astmatic este laborios mai ales la sugar și copilul mic, prin interferența malformațiilor, imaturităților aparatului respirator și ale sistemului imun (local, general) și limitele investigațiilor, dependente de vârstă.
- Prezența frecventă a co-morbidităților alergice și non-alergice imprimă particularități clinico-biologice, contribuie la agravarea evoluției AB și reduce răspunsul la tratament specific.

Scanned with OKEN Scanner

- Managementul AB constă într-un complex de măsuri, cu particularizări pe grupe de vârstă, cuprinzând: recunoașterea exacerbărilor și a gradului de severitate pentru adaptarea tratamentului bronhodilatator și anti-inflamator, introducerea tratamentului anti-inflamator cronic de control modulat de treapta de severitate, reducerea expunerii la alergeni și alte măsuri non-farmacologice.
- Ghidurile moderne de diagnostic și tratament situează corticosteroizii inhalați (CSI) în prima linie de tratament (preferând doze mici) cu adaptări (asocieri medicamentoase) corespunzător treptei de severitate a AB persistent, în funcție de vârstă. Corticoterapia sistemică este limitată la tratamentul exacerbărilor și, numai în formele severe de AB, ca tratament episodic sau cronic (doze mici).
- Tratamentul exacerbărilor (posibile în oricare nivel de control al bolii) constă în administrarea bronhodilatatoarelor cu acțiune de scurtă durată, însoțită sau nu de amplificarea corticoterapiei. Formoterol, brohodilatator cu acțiune de lungă durată, pentru efectul său rapid este recomandat în tratamentul exacerbărilor, numai în asociere cu CSI.
- Imunoterapia specifică reduce răspunsul alergic, morbiditatea prin astm, utilizarea medicamentelor, ameliorează hiperreactivitatea bronșică și prognosticul.
- Educația terapeutică susținută cu părinții/bolnavul/cadrele didactice este o componentă importantă a tratamentului; aderența la programul terapeutic se dobândește greu și se pierde repede.

Definiție

Astmul în sine este un sindrom complex, mai mult decât o singură entitate ca boală.

În urmă cu câteva decenii astmul bronșic (AB) a fost definit ca boală cronică inflamatoare a căilor respiratorii la care participă multe celule și elemente celulare. Inflamația cronică este asociată cu hiper-reactivitate bronșică (HRB) care se exprimă clinic prin episoade recurente de wheezing, scurtarea respirației, presiune toracică și tuse, mai ales noaptea și dimineața devreme. Aceste episoade sunt, în mod obișnuit, asociate cu bronho-obstrucție difuză (variabilă ca gravitate în diverse zone ale plămânilor) și este reversibilă fie

Scanned with OKEN Scanner

spontan, fie sub tratament. Definiția conține recunoașterea calității AB ca boală inflamatoare cronică, elemente clinice caracteristice și noțiunea de reversibilitate.

Ulterior în definiție a fost introdusă noțiunea de remodelare a căilor respiratorii cu debut la diferite vârste (inclusiv în copilărie) fiind urmarea unui proces inflamator cronic care, în timp, limitează reversibilitatea bronhoobstrucției (1).

Studii patogenetice moderne poziționează AB ca boală heterogenă care cuprinde câteva fenotipuri asociate cu trăsături clinice distincte, cauze moleculare diferite (endotipuri) și răspunsuri distincte la tratament. Cei peste o sută de loci genetici, conținând gene pro-alergice și pro-inflamatoare, contribuie la variabilitatea, diferențierea și sau suprapunerea subtipurilor de boală (2).

Strategia globală pentru managementul și prevenția AB (2018) definește AB ca boală heterogenă obișnuit caracterizat de prezența inflamației cronice. Diagnosticul este conturat prin: istoricul de simptome respiratorii (wheezing, scurtarea respirației, presiune toracică și tuse), variabilitatea simptomelor în timp și în intensitate împreună cu variabilitatea limitării fluxului respirator. Pentru cei mai mulți bolnavi, de orice vârstă, debutul AB poate fi depistat anamnestic în primii ani de viață; prezența precoce a sensibilizărilor alergice s-a dovedit factor de risc pentru AB persistent (3).

Ghidurile internaționale de diagnostic și tratament nu diferențiază definiția AB la copil față de adult.

În Consensul Internațional privind astmul pediatric (ICON 2012) grupul de experți *definește AB ca boală inflamatoare cronică asociată cu obstrucția variabilă a căilor aeriene și hiperresponsivitate bronhică. Se prezintă cu episoade recurente de wheezing, tuse, scurtarea respirației și presiune toracică* (4).

HRB, iritabilitatea exagerată a căilor respiratorii, este un indicator sensibil pentru AB și este prezentă în diverse grade și în perioadele asimptomatice (fără semne subiective și fizice anormale), spirometria fiind normală. Spasmul bronhiilor și bronhiolelor este o componentă intrinsecă a bolii (ereditară și/sau dobândită prin inflamație), prezentă aproape în toate cazurile. Însoțește AB (fenotip IgE sau non-IgE) și alte manifestări clinice ale alergiei (rinita, conjunctivita, hipersensibilizarea alimentară și medicamentoasă, urticaria/angioedem, anafilaxia); frecventă la rudele copilului astmatic poate fi prezentă la indivizi non-astmatici (5).

HRB se manifestă ca bronhoconstricții provocate de expunerea la alergenul specific și/sau la factori nespecifici ca: efort, expunere la mirosuri puternice și/sau iritanți (fum conținând SO_2, fum de țigară, aer rece). Nivelul

Scanned with OKEN Scanner

reactivității bronșice poate fi măsurat prin teste standardizate cu expunere la metacolină, histamină, hiperventilație în aer rece, aerosoli hiper sau hipotonici, teste de efort.

DATE DE EPIDEMIOLOGIE

Progresele înregistrate în management și farmacoterapie au ameliorat morbiditatea și mortalitatea prin AB comparativ cu patru decade anterioare. Totuși, AB continuă să fie o problemă globală de sănătate afectând toate grupele de vârstă (mai ales copii), în unele zone ale lumii înregistrând creșteri cu 50% pe decadă. AB este în continuare o cauză importantă de vizite în serviciile de urgență, spitalizări și absenteism școlar.

Studiul internațional la care au participat 233 centre din 97 țări (ISAAC) a evidențiat marea variabilitate a prevalenței AB între diferite zone ale lumii, wheezing-ul recurent (WR) fiind înregistrat la grupa de vârstă 6-7 ani cu o frecvență între 2,4 și 37,6%, la 13-14 ani 0,8-32,6%. Dermatita atopică (DA) și rinoconjunctivita (RC) au avut valori de prevalență apropiate cu cele ale AB (6).

Frecvența AB este diferită pe zone geografice, etnii și nivel socioeconomic. Este mai mare în marile metropole moderne, cu multe minorități, cu multă sărăcie. AB evoluează frecvent în context de polisensibilizare în asociere cu alte boli alergice, influențat de etnie: 16% negri, 8,1% albi și 9,8% latino (6). În ariile rurale, mai ales în țările în curs de dezvoltare, în care există ferme cu animale domestice, frecvența AB este mai redusă.

În SUA, în anul 2011, frecvența AB la copii a fost evaluată la 14%, dintre care 70% aveau AB persistent, predominând la băieți; la grupa de vârstă 0-4 ani frecvența a fost de 6% (7).

În 80% din totalul astmaticilor (de toate vârstele) debutul bolii se situează sub vârsta de 6 ani. Prezența alergiei la copilul mic cu tuse și/sau WR a fost identificată ca factor de risc pentru AB persistent (8).

Studiile epidemiologice populaționale bazate pe chestionar, desfășurate în diverse zone ale lumii furnizează frecvențe procentuale mari ale AB, comparativ cu cele raportate prin documente medicale (diagnostic elaborat de medic). În Comunitatea Statelor Independente (CSI) studiul ISAAC desfășurat pe perioade de 5-10 ani a stabilit că AB este dominant în structura bolilor alergice fiind raportat pe chestionare cu o frecvență variind de la 7% la 48% la adulți și de la 4% la 31% la copii. Raportările bazate pe documente medicale au redus frecvența la mai puțin de 1% la adulți și numai 2,3% la copii. În rapoartele bazate pe chestionar majoritatea cazurilor aparțin AB ușor; în evaluările medicale domină formele moderate sau severe

Scanned with OKEN Scanner

cu valori care variază de la 2% la 48%. Acest aspect sugerează că simptomele precoce ale AB nu sunt recunoscute, prezentările la consult de specialitate sunt tardive când AB este mai sever și/sau complicat.

În țările Comunității Statelor Independente prevalența s-a corelat cu: nivelul de urbanizare și industrializare (de 2-3 ori mai mari decât în mediul rural, AB sever având frecvența cea mai mare), condițiile ecologice nefavorabile (exemplu zone subtropicale 4,5%; în regiunile montane 1,5%), nivelul socio-economic și educațional privind adresabilitatea la medic, inabilități ale serviciilor medicale (9).

În Republica Moldova bilanțul studiului ISAAC (perioada 2000-2009) a evidențiat o incidență a simptomelor de AB în populație (declarate în chestionare) de 21-40% la adolescenți și copii și 23-48% la adulți. Raportările medicilor au ajustat aceste frecvențe la numai 2,3% la adolescenți și copii și 1% la adulți (10).

În câteva zone din România studii epidemiologice mai vechi au semnalat o frecvență de 10-15% a AB la copii.

Creșterea continuă a frecvenței AB a fost explicată prin modificări ale mediului: urbanizare, industrializare, climă, modificarea încărcăturii de alergeni din locuință și din macroambient, poluare etc. (11).

FACTORI DE RISC

Debutul precoce al AB, începând cu primul an de viață, este favorizat de interferența a patru componente patogenetice principale: modificări genetice (ereditare sau prin resetări epigenetice sub influența mediului), funcția pulmonară redusă la naștere, infecțiile recurente virale ale căilor respiratorii inferioare și sensibilizarea alergică (12).

Riscul genetic (vezi și Originile precoce ale alergiei)

Evaluări clasice ale contribuției moștenirii genetice în apariția AB au evidențiat (13):

• Prevalența de 4-5 ori mai mare a AB la rudele de gradul I ale bolnavului diagnosticat cu AB, comparativ cu prevalența acestei boli în populația generală.

• Gravidele cu AB moderat/sever necontrolat pot avea copil cu WR debutat la vârstă mică și ulterior astm, aspect verificat până la vârsta de 10 ani. Cauzele pot fi transmisia dominației Th2 și hipoxia datorată insuficienței respiratorii cronice a mamei, care perturbă dezvoltarea plămânului fetal (14).

• Concordanța transmisiei bolilor alergice specifice la gemeni monozigoți care trăiesc în același mediu (AB 89%, RA 60%).

Scanned with OKEN Scanner

• Transmisia autosomal dominantă, cu penetranță incompletă, a HRB susținută de:

- prezența HRB la indivizi non atopici, non astmatici și absența posibilă a HRB la indivizi atopici cu alte manifestări alergice (cutanate, digestive)

- concordanța HRB la gemeni monozigoți care trăiesc în același mediu

- prezența HRB la rudele de gradul I ale bolnavului cu AB

• Intervenția majoră a factorilor genetici este confirmată de dominanța anumitor variante fenotipice ale AB la rudele de gradul I ale bolnavului cu AB și într-o anumită populație. Această situație este datorată unor gene predispozante comune și mediului de viață comun.

Abordările genomului au scos în evidență interferențe între transmisia poligenică și influențele mediului. Factorii din mediu, prin procese epigenetice, pot modula semnificativ penetranța genelor implicate patogenetic în AB și alte boli alergice. Subiecți cu aceleași trăsături genetice expuși la condiții diferite de mediu prezintă fenotipuri diferite de wheezing (15).

Scanările genomice (screening) la nou-născut urmate de studii prospective pot depista polimorfismele genice care imprimă vulnerabilitate pentru factori din mediu:

- polimorfismul genei IL-13 a fost identificat ca factor de risc pentru WR la vârstă mică și inflamație precoce a căilor respiratorii.

- polimorfismul genei IL-8 favorizează sensibilizarea la animale și wheezing prin expunere la fum de țigară (16).

- polimorfisme ale receptorilor IL-4 și IL-13 la nou-născut se asociază cu apariția ulterioară a AB însoțit de IgE crescut și sensibilizări alergice dovedite (17).

Scanarea genomică la astmatici a evidențiat polimorfisme genice situate pe diverși cromozomi (în manieră individualizată) imprimând astmului heterogenitate genetică. Genotiparea a contribuit la:

- identificarea alelelor comune asociate cu riscul de AB la toate vârstele

- identificarea unor gene care inițiază inflamația tip Th2 ca răspuns la leziuni epiteliale și a unor gene supresoare ale inflamației și remodelării. Exemplificări (18):

= polimorfismul genei codante a Il-33 amplifică producerea de Il-4, Il-5 și Il-13. Această genă, situată pe cromozomul 9, exprimată de celulele epiteliale ale căilor respiratorii și de celulele endoteliale, activează factorul nuclear kB și MAP (kinază activatoare mitogenetică).

= polimorfismul genei codante a receptorului Il-18 (interleukină limitantă în inflamația alergică) se însoțește de reducerea răspunsurilor

Scanned with OKEN Scanner

imune prin Th1 și interferon, dezechilibrând raportul LTh1/LTh2 în favoarea LTh2.

Alte polimorfisme asociate cu AB au fost identificate pe:

- cromozomul 6-locus HLA-DQ corelat cu debutul tardiv al AB
- cromozomul 15-locus SMAD3, modulator transcripțional care controlează proliferarea și diferențierea diferitelor celule, inclusiv T reglator
- cromozomul 22-locus Il2RB implicat în procese de vindecare
- cromozomul 17q-locus 12-21 (arie a genelor reglatoare ale răspunsului imun) deține ORMDL3/GSDMB, sensibile la expunerea precoce la fum de țigară, asociindu-se cu debutul AB în primii 4 ani de viață.
- cromozomul 20q-locus 13 deține gena ADAM33 al cărei polimorfism este asociat cu astmul și HRB; codează o metaloproteinază implicată în remodelare.

• Variante genetice ale receptorilor. Exemplu: substituția glicinei cu arginina în poziția 16 în receptorul beta-adrenergic, supresează răspunsul la medicamentele beta-adrenergice (a fost asociată cu AB fatal și AB nocturn) (19). Substituția acidului glutamic cu glutamina în poziția 27 reduce moderat sensibilitatea receptorului la agoniști.

• Alele (notate Z și S) ale genei α_1-antitripsinei se pot asocia astmului; heterozigoții Z dezvoltă fenotip steroido-dependent, heterozigoții S prezintă HRB.

Profilul citokinic din cordonul ombilical la nou-născuți din mame atopice sau cu istoric familial de atopie poate fi predictiv pentru wheezing recurent atopic și astm bronșic.

Sensibilizarea mamei la aeroalergeni și alergeni alimentari s-a însoțit de valori crescute ale IgE și raport scăzut IFN gama/IL-5 în cordonul ombilical (persistent până la vârsta de 1 an) (20).

Valorile crescute ale Il-8 în sângele cordonului ombilical s-au asociat cu bronșiolita severă urmată de WR până la vârsta de 1 an. Această interleukină este un factor chemotactic important pentru polinuclearele neutrofile în plămânul infectat; s-a dovedit că inflamația neutrofilică însoțește bronșiolita virală severă inaugurală a WR (21).

Riscul prin infecții

Funcția pulmonară redusă la naștere este consecința expunerilor prenatale la fumatul gravidei (activ, pasiv), substanțe chimice, poluanți, consum de alcool, malnutriția maternă, mai ales în primele 6-18 săptămâni de gestație, perioada dezvoltării arborelui respirator. Aceste expuneri afectează creșterea și dezvoltarea somatică embrio-fetală, inclusiv creșterea plămânilor. Modificările funcției pulmonare la nou-născut și sugar s-au dovedit corelate cu alterarea metilării ADN, a acetilării histonelor și modificări ale microARN (22).

Scanned with OKEN Scanner

Infecțiile virale survenite precoce pe fondul imaturității mecanismelor de apărare și a predispozițiilor genetice sunt urmate frecvent de episoade repetitive de wheezing cu severitate și pronostic în funcție de tipul de virus, vârsta bolnavului, tipul de răspuns imun inițiat.

Particularitățile sistemului imun dependente de vârstă influențează diferențele în epidemiologia infecțiilor virale între copii și adulți. La copii predomină infecțiile cu rinovirus uman (RVU), virus respirator sincițial (VRS), coronavirusuri, metapneumovirus uman, adenovirus, enterovirus, parainfluenzae tipuri 1,2,3; la adulți sunt mai frrecvente infecțiile cu: adenovirusuri, bocavirusuri, coronavirusuri, virusuri gripale și paragripale. RVU și VRS sunt cele mai implicate în producerea astmului și a exacerbărilor (date sistematizate de 23).

Virusurile sunt implicate în majoritatea cazurilor de WR la sugar și copilul mic și în peste 80% din exacerbările AB în toate etapele copilăriei (prin hiperreactivitate bronșică, anomalii ale volumelor respiratorii și ale schimbului de gaze) (24).

Au fost propuse numeroase mecanisme prin care infecțiile virale induc WR/AB (12,25,26):

• Concentrația crescută de molecule ICAM-1 pe suprafața celulelor epiteliale la subiecți predispuși pentru AB (crește susceptibilitatea pentru infecții virale).

• Deficitul de IFNβ (sinteză scăzută sau întârziată) dependent de vârsta mică și de prezența inflamației alergice reduce răspunsul local prin proteine antivirale, scade apoptoza agravând efectul citopatic al virusurilor. Supraviețuirea celulei infectate favorizează replicarea virală până la necroza acesteia răspândind virionii și propagând infecția. Mediatorii eliberați de celulele epiteliale distruse și de cele ale infiltratului inflamator viral, produc exacerbări ale AB și agravează inflamația cu mecanism alergic.

• Mediatorii eliberați de celulele epiteliale recrutează și activează celule mononucleare, neutrofile, eozinofile, recrutează celule stem pentru hematopoeză in situ de celule inflamatorii, activează celule autohtone, produc metaplazia și activarea glandelor mucoase. Rezultă agravarea inflamației alergice preexistente, transformarea în inflamație mixtă cu răspuns redus la bronhodilatatoare și cortizon; secreția concomitentă de factori de creștere contribuie la remodelarea căilor respiratorii.

• Cumulul de mediatori eliberați de celule autohtone și de celule ale infiltratului inflamator mixt provoacă bronhoconstricție, edem, hipercelularitatea mucoasei, hipersecreție (metaplazia și activarea glandelor mucoase); clinic se reflectă prin exacerbări severe și rezistente la tratament.

Scanned with OKEN Scanner

• Deficitul mecanismelor protectoare din răspunsul alergic, inerente atopiei și vârstei mici, contribuie la agravarea și cronicizarea inflamației din căile respiratorii.

• Prezența unor bacterii în căile respiratorii (Moraxela catarrhalis, Hemophylus influenzae și Streptococcus pneumoniae) crește susceptibilitatea și agravează evoluția infecțiilor virale, grăbește debutul AB și evoluția cu exacerbări severe.

Prin repetiție episoadele de WR devin mai severe și mai durabile cu răspuns redus la CSI. Procesul de vindecare fiind lent, expunerea imediată (în faza de ameliorare clinică) a copilului la noi contacte cu virusuri (colectivități) agravează evoluția; „restitutio ad integrum" se obține greu, uneori rămân sechele structurale și/sau funcționale în căile respiratorii.

Rinovirusurile umane (RVU), familia Picornaviridae – genul Enterovirus, speciile A (80 tipuri), B (32 tipuri), C (65 tipuri) determină infecții respiratorii severe superioare și inferioare (mai ales A și B), pe tot parcursul anului, în zonele cu climă temperată, cu frecvență mare toamna și primăvara târziu.

La copiii alergici factorii genetici predispozanți și agresivitatea RVU cresc riscul debutului precoce al AB. Pe de altă parte inflamația alergică preexistentă în căile respiratorii favorizează infecția cu RVU (frecvent subtipul C), care la rândul său agravează răspunsul alergic tip Th2. RVU tip C amplifică riscul sensibilizărilor la cei cu mutații ale genelor ORMDL3 și CDHR3 situate pe cromozomul 17q21 (27).

În infecția cu RVU epiteliul lezat eliberează citokine sintetizate de novo (TSLP, Il-25, Il-33) care induc diferențierea celulelor dendritice tip 2 implicate în diferențierea LTh2 și activarea celulelor limfoide înnăscute. Aceste celule reproduc citokine pro-astmatice, activează inflamația și remodelarea bronșică (28).

Virusul respirator sincițial (VRS), virus ARN aparținând familiei Paramixoviridae, are două genotipuri (A și B, fiecare cu mai multe subgrupuri) cu virulență și predominanță epidemiologică diferite. Genotipul A produce infecții severe toamna și la începutul iernii, genotipul B (mai puțin agresiv) evoluează la sfârșitul iernii și primăvara.

Componente virale și particularitățile celulare ale gazdei afectează răspunsul imun înnăscut (29).

Componente virale:

- proteina G împiedică recunoașterea virusului de către anticorpii neutralizanți prin variabilitatea structurală și glicozilarea crescută; contracarează activitățile antivirale prin manipularea sintezei miARN.

Scanned with OKEN Scanner

- proteina sG leagă anticorpii specifici VRS reducând concentrația necesară neutralizării virusului; acționează ca antagonist TLR supresând răspunsul inflamator.

- proteine NS1 și NS2 supresează producția de IFN tip I.

Componente celulare ale gazdei (particularități):

- polimorfismul TLR4 crește riscul bronșiolitei severe cu VRS

- polimorfismul receptorului Vit.D a fost identificat ca factor de risc pentru susceptibilitate crescută față de infecții respiratorii și pentru bronșiolită severă cu RSV.

- polimorfismul proteinelor surfactantului (SPA și SPA-D) crește susceptibilitatea și severitatea infecției VRS în diferite grupuri etnice.

În condițiile unui răspuns eficient celulele dendritice recunosc și preiau antigenele virale, migrează în țesutul limfoid, le predă LT CD4 helper naive care se vor diferenția în funcție de mediul imunologic. Polarizarea LTh1 facilitează clearance-ul viral. Polarizarea LTh2 asociată cu reprezentarea redusă/incompetența LTreg. sau producerea excesivă de Il-17a, reduc eficiența răspunsului imun (30).

Infecțiile bacteriene

Dezechilibrul microbiomului uman este un trigger important al cronicizării inflamației alergice la indivizi susceptibili.

Infecția bacteriană a sinusurilor face parte dintre factorii care întrețin și amplifică legătura sinuzită-astm bronșic. Microbiomul căilor respiratorii conține și bacterii cu rol în reducerea răspunsului imun de tip Th2.

Unele infecții microbiene pot preveni răspunsurile alergice; lipopolizaharidul bacteriilor Gram negative supresează răspunsul de tip LTh2 in vivo prin activarea sistemului imun înnăscut, mediată de TLR4 (31).

La școlari cu AB, în episoadele acute de wheezing, au fost detectate asocieri ale infecțiilor bacteriene (S.pneumoniae, M.catharralis, H.Influenzae) cu infecții virale, evoluând cu agravări reciproce și, în consecință, agravarea AB (32).

Mycoplasma pneumoniae și Chlamydia pneumoniae sunt bacterii atipice care s-au dovedit implicate în declanșarea AB, în exacerbări, în reducerea controlului bolii (sub tratament specific) și declinul funcției pulmonare.

La copii fără risc de AB, cu infecții respiratorii recurente au fost depistate Ch.pneumoniae la 4,5% cazuri, M.pneumoniae la 28,5% și infecție mixtă 7,5%, asociind simptome de tip astmatic în majoritatea cazurilor (33).

Chlamydia pneumoniae, bacterie intracelulară persistentă, cauză de infecție cronică în AB persistent este agresivă prin secreția unei proteine care

Scanned with OKEN Scanner

îi favorizează sustragerea față de atacul imun al gazdei și prin contribuția la leziunile structurale și la remodelarea căilor respiratorii (34).

Mycoplasma pneumoniae (bacterie extracelulară) în infecția acută produce pneumonie interstițială, bronșiolită, bronșită. Imunodeficiența umorală primară a gazdei favorizează cronicizarea; în această situație leziunile evoluează cu distrucții epiteliale, amplificarea producerii de citokine implicate în fibroză, persistența/agravarea inflamației și, în consecință, creșterea frecvenței exacerbărilor (25).

În AB persistent, aflat sub administrare cronică de CSI, infecția cronică cu bacterii atipice complică tabloul simptomatic respirator și scade răspunsul la tratament modificând fenotipul, transformându-l în AB dificil de controlat. În lipsa diagnosticării infecției creșterea dozelor de CSI, determinată de lipsa controlului AB, agravează evoluția închizând cercul vicios infecție ↔ inflamație cronică alergică, cu prognostic întunecat (35).

Efectele favorabile ale tratamentului în doze mici, prelungit (6 săptămâni) cu macrolide (eritromicină, claritromicină, troleandromicină) sau ketolide (telitromicină) în AB persistent parțial controlat sau necontrolat, pledează pentru implicația patogenetică a acestor bacterii atipice. S-au obținut ameliorări ale tabloului clinic, a funcției pulmonare, a scăzut HRB și s-a redus expresia ARNm a unor interleukine pro-inflamatorii.

În infecțiile respiratorii recidivante care asociau sau nu sindrom astmatic, tratamentul prelungit cu azitromicină 10 mg/Kg corp/zi, 3 zile/săptămână, a redus semnificativ numărul și durata episoadelor acute (34).

Severitatea și frecvența exacerbărilor AB induse de infecții (virale, bacteriene) sunt agravate de expunerea cronică în mediu cu alergeni și poluanți (NO_2, SO_2).

Expunerea la alergeni (vezi și capitolul Alergeni)

Alergeni frecvenți în anumite boli alergice (36):

- astmul bronșic (AB) și/sau rinita alergică (RA): polenuri (ierburi, pomi, buruieni), fungi, acarieni, alergeni din sursă animală, alergeni alimentari, ocupaționali.
- anafilaxia: venin de insecte, medicamente, alergeni alimentari.
- dermatita atopică (DA): acarieni, alergeni alimentari, alergeni ocupaționali.

La copii atopici sensibilizarea la alergeni alimentari este, frecvent, mai precoce comparativ cu sensibilizarea la aeroalergeni. Sensibilizarea și alergia la alimente în AB (la toate vârstele) a fost evaluată cu o frecvență de 9% pentru lapte, 8,2% pentru ou, 13,3% pentru alune, 9,1% pentru fructe de mare, 8,8% sensibilizări la mai multe alimente (Liu A.H. 2010 citat de 4). Explorarea alergiei alimentare este recomandată la toți copiii cu astm

Scanned with OKEN Scanner

bronșic devenind obligatorie în următoarele situații: debutul precoce (sugar, copil mic), asocierea astmului cu dermatita atopică în fenotipul dificil de controlat, anamneză sugestivă pentru exacerbarea astmului la consumul unui anumit aliment. Copiii cu astm asociat cu alergie dovedită la proteinele din lapte de vacă vor fi reinvestigați alergologic deoarece pot deveni polisensibilizați la alergeni alimentari.

Expunerea la poluanți

Poluanții afectează sistemul imun provocând depresia componentei adaptative (imunitatea umorală) și a macrofagelor alveolare, activând sinteza citokinelor și mediatorilor pro-inflamatori, agravând astfel inflamația alergică prin amplificarea răspunsurilor LTh2. Pe fondul inflamației alergice crește receptivitatea pentru infecții virale. Se asociază și alte efecte ale poluanților ca stres oxidativ, alterări ale proteinelor intracelulare (reduce activități enzimatice), activări ale sistemul nervos autonom, efecte procoagulante etc. (37).

Expunerea directă/indirectă a copilului la poluanți acționează ca factor de risc și factor agravant al AB. Poluanții pot contamina aerul ambiental, pot fi aduși de părinți din mediul în care lucrează (azbest, pesticide/fungicide, solvenți organici, latex, diverse pulberi etc.) sau copilul vine în contact cu poluanți ocupaționali în cadrul activităților practice. Nivelul crescut de poluanți din aerul ambiental (fum de țigară sau din arderea lemnului/cărbunelui, ozon, dioxid de sulf, particule poluante, micotoxine, endotoxine) crește riscul alergiei în general, riscul frecvenței și agravării AB, al infecțiilor respiratorii și al altor stări patologice a aparatului respirator.

Poluanții din aerul respirat (particulați sau gazoși) induc stres oxidativ, proces inflamator în plămâni (creșterea numărului de neutrofile, LT, LB, mastocite activate) și un răspuns sistemic prin stimularea eliberării de celule inflamatorii din măduvă. Mutațiile genelor responsabile de reducerea sintezei glutationului, mai ales ale genei GSTM1 (glutation s-transferaza 1) frecventă în populația globală, cresc vulnerabilitatea față de poluanți.

Fumul de țigară (fumatul activ/pasiv) a fost poziționat ca factor de risc pentru agravarea evoluției AB prin dovezi: contribuția la accelerarea declinului funcției pulmonare, reducerea răspunsului la corticosteroizi (inhalați, sistemici), perpetuarea simptomelor și creșterea frecvenței exacerbărilor AB. Efectele patogenetice importante ca modificarea inflamației prin virajul către fenotip neutrofilic, amplificarea stresului oxidativ, scăderea deacetilazei histonelor în macrofagele pulmonare, dezechilibrarea receptorilor glucocorticoizilor, transformă AB al fumătorului în fenotip sever, necontrolat de tratament specific (38).

Scanned with OKEN Scanner

AB sever, frecvent la fumători, poate asocia sensibilizări la mucegaiuri, acarieni, pisică (mai ales la bărbați), sensibilizarea fiind proporțională cu severitatea. Expunerea pasivă a copiilor la fum de țigară este tot atât de agresivă în favorizarea sensibilizărilor cât și a altor boli respiratorii (39).

Alți factori de risc pentru apariția/agravarea inflamației și a exacerbărilor AB:

Mirosuri puternice: deodorante, parfumuri, agenți de curățenie etc.

Expuneri ocupaționale: în gospodărie, în depozite cu fân, în industrie, contact cu vopsele (pictură) etc.

Co-morbidități de tip rinită alergică, rino-sinuzită, rino-conjunctivită alergică, reflux gastro-esofagian (RGE), obezitate, dermatita atopică etc. agravează vulnerabilitatea copilului la alergeni, infecții, poluanți, iritanți și reduc eficacitatea CSI agravând inflamația din căile respiratorii și treapta de severitate a AB (40).

Într-un lot de 161 copii cu vârste cuprinse între 6-19 ani, supravegheați în evoluție (2004-2006), frecvența co-morbidităților alergice a fost: RA 75,77%, RS 26,70% și dermatita atopică (DA) 21,73% (cazuistică personală).

Medicamente (vezi și capitolul Alergia la medicamente)*:* aspirina și alte anti-inflamatoare non-steroidiene, betablocante, tartazina, agenți sulfatați etc.

PATOGENIE

Riscul pentru AB corelat cu susceptibilitatea genetică moștenită sau dobândită epigenetic (sub influența mediului prenatal) este amplificat de întâlnirea precoce cu factori din mediu cu acces la mecanismele de transcripție nucleară care întrețin și agravează dominația LTh2. În lipsa măsurilor preventive (reducerea expunerii la triggeri) și a tratamentului anti-inflamator, mediul citokinic creat prin răspunsul de tip alergic favorizează o inflamație acută caracteristică cu potențial de cronicizare. Celulele activate și mediatorii din inflamația alergică consolidată invalidează funcțional și structural căile respiratorii (proces de remodelare) cu diverse grade de severitate, agravând HRB. Clinic se exprimă ca AB persistent, cu exacerbări la triggeri specifici/nespecifici și răspuns variabil la tratament.

Răspunsul imun alergic mediat IgE (hipersensibilizare tip I)

Reîntâlnirea individului sensibilizat (vezi și capitolul Elemente de patogenie a inflamației alergice) cu alergenul specific declanșează un răspuns alergic care se desfășoară în două etape (41,42,43):

- *legarea imediată, încrucișată, a moleculei de alergen la IgE specifice fixate pe receptori specifici celulari*, ceea ce declanșează în 10-15 minute activarea

Scanned with OKEN Scanner

mastocitelor și a bazofilelor care eliberează mediatori anafilactogeni (histamina, PGD2, PAF, LTD2, LTE4 etc.). Consecințele imediate sunt: bronhoconstricția, creșterea permeabilității vasculare care favorizează formarea edemului în mucoasă, hipersecreție de mucus, stimularea terminațiunilor nervoase libere.

- *după 3-4 ore, în condițiile persistenței expunerii la alergen, este amplificat răspunsul Th2* (efectorul principal al acestei faze) care consolidează inflamația și HRB. Mediatorii eliberați de Th2 (Il-4, Il-13) mențin sinteza IgE specifice, stimulează proliferarea și atragerea eozinofilelor (Il-5), recrutează și alte celule inflamatorii în țesut (Il-4, Il-13, Il-3), activează producerea de mucus, scad pragul de contracție al mușchiului neted (Il-9, Il-13). Același tip de citokine (asemănătoare celor produse de Th2) sunt produse și de mastocite, bazofile, celule killer natural (NKT), celule limfoide înnăscute.

Reacția de răspuns de desfășoară maximal la 4-8 ore și durează 12-14 ore. În această etapă se amplifică bronhoconstricția asociată cu celelalte modificări ale mucoasei bronșice și cu activarea sistemului nervos autonom (clinic tusea seacă inițială devine umedă). Mediatorii eliberați de celulele inflamatoare activate (în special de eozinofile) scad clearance-ul ciliar, provoacă leziuni epiteliale care la rândul lor eliberează mediatori de întreținere a răspunsului alergic.

Migrația celulelor inflamatoare către plămân este provocată de un complex de efectori: citokine, chemokine, molecule de adeziune, metaloproteinaze din țesutul interstițial. Celulele structurale pulmonare produc rapid chemokine (MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, eotaxina/CCL11) recrutând bazofile pentru care astmaticii prezintă receptori cu expresie crescută. Alte chemokine (MCP-3/CCL7, MCP-4/CCL13, VCAM-1 și Mad CAM-1) recrutează eozinofile și alte componente ale infiltratului inflamator.

Moleculele de adeziune (integrine, superfamilia imunoglobulinelor, selectine, adezine vasculare și hidrocarburi de suprafață) activate favorizează legăturile dintre leucocite și endoteliile vasculare permițând ieșirea acestora în țesutul interstițial.

Celule implicate în producerea inflamației alergice din căile respiratorii.

♦ *Limfocitele T:*

• LTh1 produce IFN$^{\gamma}$, și TNFβ, având ca funcții majore medierea hipersensibilizării de tip întârziat, activarea macrofagelor, modularea LB și protejarea față de alergie. Valoarea crescută a acestor mediatori în cordonul ombilical se însoțește de risc redus de atopie. Căile respiratorii ale bolnavilor cu AB persistent se caracterizează prin expresie scăzută a factorului nuclear

Scanned with OKEN Scanner

T-bet, producere scăzută de IFNγ, nivel scăzut al Il-12 și a expresiei receptorului său (interleukină implicată în diferențierea LTh1) (43).

• LTh9, secretor de Il-9, are rol activator pentru LT, LB, mastocite, eozinofile, polimorfonucleare neutrofile, celule epiteliale, contribuind la producerea inflamației eozinofilice, agravarea HRB, amplificarea secreției de mucus și a sintezei de IgE. Il-9 și receptorul său au o expresie puternică în țesutul bronșic, în astmul atopic (44).

• LTh22, derivat din LT naiv sub influența $TNF\alpha_1$, este activator al migrației celulelor musculare netede (accelerând procesul de remodelare a căilor respiratorii) și al sintezei de IgE, împreună cu Il-6.

• LTh17 produce Il-17A și Il-17F care împreună cu Il-6, Il-8 și Il-22 produc infiltrat neutrofilic. A fost demonstrat rolul Il-17 în determinarea influxului de neutrofile la nivel pulmonar și a migrației celulelor musculare din mușchiul neted bronșic; polimorfismul genei Il-17 a fost implicat în patogenia AB sever (45).

• LTreg. care deține un rol cheie în supresia numeroaselor verigi patogenetice ale AB, poate fi incompetent prin mutațiile FoxP3, situație responsabilă de alergii severe, inclusiv AB sever.

• LTγδ prezente în număr mare în mucoase participă la declanșarea răspunsurilor imune anti-bacteriene. Rolul lor în răspunsul la proteine alergenice a fost demonstrat de apariția unor LTγδ secretoare de citokine Th2 în timpul probelor de provocare cu alergen și de prezența în număr semnificativ în lichidul de lavaj bronhoalveolar la bolnavi cu AB.

• LT CD8 au capacitate de sensibilizare specifică. Efectele sunt aparent contradictorii: o subpopulație producătoare de IFNγ au rol protector și o altă subpopulație produce Il-4 și Il-5 contribuind la patogenia AB.

♦ *Limfocitele B* intervin în patogenia AB în urma dezechilibrarea celor două subpopulații cu rol cheie: LB producătoare de anticorpi IgE și LB reglatoare (LBreg.) secretoare de Il-10 care limitează răspunsul la alergen prin supresia proliferării LT helper sensibilizate specific. LBreg. care exprimă puternic Il-10 secretă IgG4, mai puțin IgE, supresează producerea de citokine pro-inflamatoare în celulele mononucleare periferice, supresează maturația CD derivate din monocite, promovând apariția CD tolerogene (46).

Sistemul imun înnăscut se asociază puternic răspunsului imun adaptativ de tip Th2. Este reprezentat de celule epiteliale, celule dendritice, neutrofile, eozinofile, limfocite NK și NKT, limfocite înnăscute (IlC2), celule autohtone ale căilor respiratorii. Toate aceste componente sunt dotate cu un bogat repertoriu de receptori de recunoaștere a agresorilor din mediu: microorganisme patogene, poluanți. De exemplu fumul de țigară activează direct

Scanned with OKEN Scanner

receptorii celulelor sistemului imun înnăscut; virusurile activează TLR3, TLR7, TLR8, declanșând inflamație în căile aeriene, exacerbând, agravând și reducând sensibilitatea la tratamentul specific al unei inflamații alergice pre-existente.

Celulele epiteliale din căile respiratorii (ca și cele alor alte organe) au rol de barieră, dar și de participant, în răspunsul imun prin secreție de chemokine (RANTES/CCL5, eotaxin/CCL11, MCP/CCP2), factori de creștere, citokine (Il-25, Il-33, TSLP) activatoare ale mastocitelor, bazofilelor, NKT și a celulelor limfoide înnăscute tip 2 (47).

Bariera epitelială a căilor respiratorii poate fi defectivă genetic sau dobândit prin acțiunea unor agresori: alergeni, virusuri, toxine bacteriene, particule poluante.

Joncțiunile interepiteliale, în condiții fiziologice, reglează fluxul transepitelial asigurând respingerea agresorilor și, în același timp, prin deschidere, asigură drenajul celulelor inflamatorii către lumen. În AB joncțiunile interepiteliale sunt laxe (aspect agravat de imaturitatea dependentă de vârstă la copil), permit penetrarea alergenilor și a altor particule, se activează și participă la apariția sau agravarea unei inflamații preexistente. Leziunile și deficitele funcționale ale celulelor epiteliale agravează hiperreactivitatea bronhică deoarece scade secreția de enzime metabolizante ale mediatorilor proinflamatori și ale factorilor bronhorelaxanți. Prin degradarea barierei epiteliale sunt expuse filetele nervoase libere și limitată degradarea tahikininelor bronhoconstrictoare. Defectele structurale și funcționale ale celulelor epiteliale pot fi reversibile sub tratament cu factori de creștere epidermală (43,47).

Celulele epiteliale lezate produc și eliberează mediatori activatori ai LTh2 (TSLP, Il-33) și Il-25 activatoare a unei căi non T- non B care imprimă un caracter mixt inflamației alergice contribuind la angiogeneză/remodelare, reducând sensibilitatea la CSI. Sunt recrutate celule limfoide înnăscute secretoare de citokine pro-inflamatorii, fără activarea producerii de IgE. Il-33 și Il-25 de origine epitelială au valori crescute în țesutul bronșic la adulți și copii cu AB sever, corelate (mai semnificativ cu Il-25) cu nivelul rezistenței la corticosteroizi, angiogeneză și remodelare (48,49).

TSLP și Il-33 activează celula stem medulară CD34. Aceste celule migrează în focarul de inflamație, se diferențiază în mastocite, eozinofile, bazofile și secretă interleukine de tip Th2.

În exacerbările alergice crește numărul de celule CD34+ în circulație; agenții beta-adrenergici și antagoniștii receptorului H1 favorizează mobilizarea și migrarea CD34+ către piele și epiteliul respirator. CD34+ preiau rapid semnale microbiene, eliberează Il-8 care recrutează și activează

Scanned with OKEN Scanner

neutrofile; în aceste condiții scade răspunsul la tratamentul cu cortizon (48). *Activarea releului celule epiteliale – celule stem*, urmată de intervențiile complexe ale celulei stem poate explica evoluția alergiei ca boală sistemică și existența unui subtip patogenetic de AB, însoțit de simptome generale și răspuns redus la tratamentul comun.

Celulele limfoide înnăscute tip 2 (ILC2) produc Il-5 care amplifică infiltrarea cu eozinofile și supraviețuirea lor și Il-13, participant important în remodelarea căilor respiratorii alături de Il-4 și Il-5. Astfel LTh2 și ILC2 sunt considerate celule cu rol cheie în producerea și agravarea inflamației, în întreținerea și amplificarea unei HRB pre-existente (prin predispoziție individuală).

Alte componente ale sistemului imun înnăscut: mastocitul, bazofilul, eozinofilul, neutrofilele, trombocitele, LT varianta NK, infiltrează mucoasa respiratorie și participă în toate etapele răspunsului imun alergic și în procesul de remodelare a căilor respiratorii. În AB dominația numerică și funcțională a acestpr celule este diferențiată în funcție de mecanismul patogenetic mediat IgE sau non-IgE și răspunsul la triggeri. Clinic se reflectă prin fenotipuri diferite de AB, la nivel molecular prin endotipuri diferite, cu răspuns variabil la tratamentul comun și prognostic variabil privind remodelarea căilor respiratorii.

Alte celule rezidente cu rol patogenetic în AB:

- celulele endoteliului vascular pulmonar produc Il-5, Il-8, GM-CSF, factori bronhoconstrictori (endoteline) și molecule de adeziune.

- macrofagele (alveolare și din căile respiratorii) în suprasolicitări prin inflamații sporesc numeric prin recrutare și diferențiere a monocitelor circulante. Se formează o populație heterogenă rezultată din marea lor plasticitate cuprinzând celule M_1 specializate în apărarea antimicrobiană (răspunsul imunologic tip LTh1) care se pot transforma în M_2 mediatoare ale inflamației alergice prin: răspuns tip LTh2, participare la fibroză și procese reparatorii. Macrofagele secretă citokine și chemokine, enzime, factori de creștere, mediatori lipidici (leucotriene, prostaglandine, PAF etc.), produși ai metabolismului oxidativ, factori de coagulare, componente ale complementului, endoteline, fibronectină și alte molecule transportate extracelular în vezicule (proteine, acizi nucleici, lipide).

Macrofagele alveolare au rol în prezentarea antigenului și în același timp sunt purtătoare de IgE legate prin receptori specifici de joasă afinitate. Subtipurile de macrofage au rol diferit: inflamator (prin eliberare de citokine pro-inflamatorii), anti-inflamator prin secreție de Il-10, Il-12 și fagocitoză.

Scanned with OKEN Scanner

În AB populația de macrofage cu rol anti-inflamator este deficitară. Interacțiuni ale M_1 cu M_2 favorizează dezvoltarea AB sever, endotip neutrofilic rezistent la corticosteroizi (50).

- fibroblaștii intervin complex în procesul inflamator și de remodelare a căilor respiratorii prin eliberarea unui factor de creștere pentru mastocite, Il-8, GM-CSF etc.

Sistemul nervos controlează căile respiratorii prin mecanism adrenergic, colinergic și fibre non-adrenergice, non-colinergice (NANC). Mediatorii acumulați în inflamația alergică sensibilizează fibrele nervoase libere, proces care se exprimă prin tuse și presiune toracică, declanșează reflexe colinergice, eliberează neuropeptide inflamatorii. Neuropeptidele excitatoare (tahikininele: neurokinina A, substanța P, peptidul corelat cu gena calcitoninei, peptidul stimulant al gastrinei) au efecte bronhoconstrictoare și stimulează secreția de mucus. Astfel tahikininele pot fi cauză de inițiere și de agravare a inflamației cronice în AB (51).

Mecanisme de declanșare și/sau autoîntreținere AB

Paradigma Th2 ca participant cheie în patogenia AB a fost controversată prin cumulul de date care susțin intervenția altor căi inflamatorii înnăscute sau adaptative (heterogenitate), care se exprimă clinic prin sindrom astmatic.

S-au conturat diferite mecanisme subiacente care pot domina patogenia inflamației și contribui la cronicizare și remodelare:

- mediere IgE (peste 50% la copii și adolescenți)
- amplificarea preluării antigenului prin activări ale celulelor dendritice și a monocitelor purtătoare de receptori cu afinitate înaltă pentru IgE.
- dezvoltarea unor mecanisme de autoîntreținere a inflamației prin:
  = sinteză locală de IgE (entopie) și stimulări reciproce între mediatori și efectori ai răspunsului LTh2
  = activarea cercului vicios cisteinilleucotriene-interleukine: cisteinil-leucotrienele stimulează eliberarea de TNFα, Il-13, Il-6, la rândul lor, Il-13, Il-4, Il-5 și GM-CSF stimulează producerea de cisteinil-leucotriene.
- activarea releului celule epiteliale-celule stem (care imprimă corticorezistență)
- activări non IgE ale celulelor infiltratului inflamator (care imprimă corticorezistență)
- activări și deficite ale celulelor structurale
- deficite ale imunității înnăscute
- activări ale mecanismelor neurogene

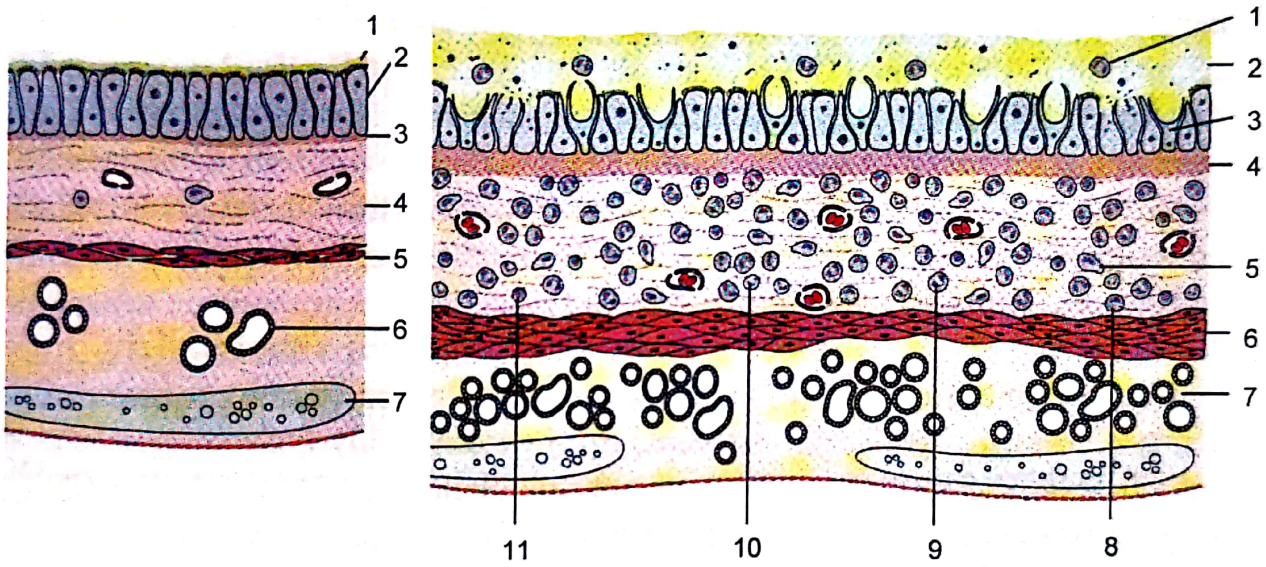
Scanned with OKEN Scanner

- deficite ale mecanismelor anti inflamatoare (protectoare): deficite genetice sau dobândite ale LTreg. şi/sau ale altor limitanţi ai inflamaţiei ca: Il-10, IFNβ şi IFNα, TGFβ, PGE2, 15-HETE şi lipoxine, adrenomedulina, cortizol endogen.
- contribuţia patogenetică a infecţiilor virale şi bacteriene.
- influenţa co-morbidităţilor alergice şi non-alergice.

Remodelarea căilor aeriene în AB

Inflamaţia din căile aeriene afectate de AB, netratată, evoluează cronic şi invalidant prin remodelare (Fig. 1).

NORMAL INFLAMAŢIE CRONICĂ ŞI REMODELARE



1-mucus
2-epiteliu
3-membrana bazală
4-lamina propria
5-muşchi neted
6-glande
7-cartilaj

1-eozinofil
2-mucus abundent
3-celula Goblet
4-membrana bazală
5-macrofage
6-muşchi neted
7-glande

8-mastocit
9-eozinofil
10-neutrofil
11-limfocit

Fig. 1. Remodelarea căilor respiratorii în AB (adaptat după 52)

Procesul afectează întregul tract respirator intrapulmonar (căi respiratorii mari şi mici) (53). Se produc modificări ale epiteliului (distorsionări, descuamări), depuneri anormale de componente matriceale, angiogeneză, conversia celulelor mezenchimale în miofibroblaste, hipertrofia muşchiului neted, hiperplazia şi hipertrofia aparatului muco-secretor, fibroză şi îngroşa-

Scanned with OKEN Scanner

rea membranei bazale subepiteliale (lamina reticularis). Procesul de remodelare poate fi explicat prin predispoziție genetică.

Remodelarea are o patogenie incomplet descifrată

• A fost incriminată reactivarea unității trofice epitelial-mezenchimală (activă în perioada fetală), sub efectul cronic al factorilor de creștere și al citokinelor pro-inflamatorii acumulate local. Unitatea trofică epitelial-mezenchimală (calea semnalelor epiteliu-fibroblast) este un dirijor al creșterii pulmonare prin eliberare de factori de creștere epiteliali și fibroblastici. Sursa probabilă a fibroblaștilor poate fi reprezentată de progenitori circulanți eliberați din măduvă sau de celule epiteliale transformate în urma acestei activări.

• Epiteliul lezat secretă factori care produc îngroșarea membranei bazale reticulare prin activarea celuleor mezenchimale: factori de creștere, Il-13, membri ai familiei TGFβ, factor de creștere endotelială, osteopontin. În AB vulnerabilitatea crescută și capacitatea respiratorie scăzută a epiteliului (accentuate la vârstă mică) pot avea originea în programul de remodelare embrionară. Originea diferită, ectodermică a epiteliului nazal și sinusal și endodermică a epiteliului traheobronșic, stau la baza diferențelor privind capacitatea de vindecare și remodelare între cele două segmente ale arborelui respirator (54).

• Mediul citokinic intervine în inițierea și desfășurarea procesului de remodelare susținând răspunsuri reparatorii excesive (55):

- Il-4, Il-5 și Il-9 provoacă metaplazia glandelor secretoare de mucus, îngroșarea membranei bazale reticulare și HRB.

- Il-4 și Il-13 induc diferențierea fibroblastelor în miofibroblaste, crec eliberarea de colagen tip 3.

- Il-13 amplifică HRB, infiltratul eozinofilic și hiperplazia celulelor mucoase; stimulează producerea de $TGF\beta_1$ implicat în fibroză subepitelială și proliferare epitelială.

- osteopontin, crescut în căile respiratorii astmatice, este activator al fibroblastelor (fapt demonstrat în probele de provocare cu alergen).

- eozinofilele, printre alți numeroși mediatori, eliberează $TGF\beta_1$, activează depozitarea de colagen III, IV. Tratamentul cu anticorpi monoclonali anti Il-5 reduce infiltratul eozinofilic și componentele matricei extra-celulare (tenascin, lumican, pro-colagen III).

• Activarea cronică a mecanismelor neurogene ale inflamației.

• Endotelina 1 (ET-1) este implicată puternic în patogenia AB și a hipertensiunii pulmonare. Este cea mai activă dintr-o familie de 3 substanțe vasoconstrictoare codificate de trei cromosomi diferiți, izolată inițial în culturi de celule endoteliale izolate din aortă. Inflamația cronică, poluarea,

Scanned with OKEN Scanner

infecțiile virale recidivante, întreţin o valoare permanent crescută a ET-1, care participă la exacerbări ale AB și la remodelarea căilor respiratorii.

ET-1 provoacă bronhoconstricție (mai puternică decât histamina), stimulează secreția glandelor mucoase și seroase, crește permeabilitatea microvasculară (provoacă edem interstițial) și crește eliberarea de prostanoizi în celulele musculare ale căilor respiratorii. Stimulează proliferarea vasculară și a mușchilor netezi bronșici, eliberarea de citokine pro-inflamatorii și neurotransmițători și activează metabolismul exudativ; întreține inflamația eozinofilică și are efecte pro-fibrotice.

Copiii cu AB prezintă permanent valori plasmatice crescute ale ET-1 amplificate în exacerbări, corelate cu gravitatea sindromului obstructiv.

Celulele mononucleare recoltate de la copii cu AB alergic, stimulate cu alergen, produc cantități crescute de ET-1, efect care dispare după imunoterapie specifică.

Terapeutic a fost propusă antagonizarea receptorilor ET-1 cu substanțe non-peptidice extrase din plante și microbi. Eritromicina și claritromicina scad nivelul ARNm și eliberarea ET-1, inhibă expresia ET-1 pe celulele epiteliale bronșice în manieră asemănătoare CSI (date sistematizate de 56).

• Intervenția predispoziției genetice este susținută de debutul precoce (la copii) al remodelării la bolnavi în fază asimptomatică. De exemplu fibroza a fost corelată cu polimorfismul genei ADAM33 și a genei filaggrinei (57).

Partenerii patogenetici menționați întreţin și agravează HRB, reduc reversibilitatea bronhoconstricției în exacerbările AB. Repararea aberantă epitelială împiedică vindecarea (restitutio ad integrum) și imprimă rezistență la acțiunea CSI (58).

Remodelarea căilor respiratorii însoțind AB a fost semnalată precoce la copii care ulterior au evoluat spre AB dificil. Evidențierea îngroșării membranei bazale și a activării celulelor structurale, în absența inflamației eozinofilice (la unii bolnavi) contribuie la susținerea ipotezei apariției precoce a remodelării, disociată de prezența inflamației eozinofilice. Este posibilă progresia unor elemente ale remodelării prin intervenția unor particularități intrinseci ale căilor respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC POZITIV

Anamneza:

Prezența simptomelor recurente respiratorii specifice:

• tuse, wheezing, scurtarea inspirului, senzație de presiune/durere toracică, senzație de respirație grea, expectorație (culoarea, cantitatea).

• modalitatea de prezentare a simptomelor specifice AB:

- manifestări nocturne și matinale
- prezența episodică sau continuă
- vârsta la debut
- durata și frecvența (zile/săptămână/lună)
- apariția sezonieră perenă, sau perenă cu exacerbări sezoniere.

• descrierea exacerbărilor:

- semne și simptome prodromale
- prezența tuturor simptomelor sau simptom unic (tuse sau wheezing)
- evoluția în timp, starea bolnavului între episoade (existența sau nu a unor simptome reziduale, răspunsul la tratamentul specific).

• relația exacerbărilor cu factori precipitanți și/sau agravanți:

- infecții respiratorii acute recidivante (virale): vârsta primelor episoade, frecvența, gravitatea, spitalizări.
- relația cu expunerea la alergeni din mediu (polen, praf de casă, produse animale), substanțe chimice.
- relația simptomelor cu efortul fizic, schimbări de mediu (locuința, localitatea, vacanțe).
- relația simptomelor cu expunerea la anumite alimente.
- expunerea la iritanți: fum de tutun, mirosuri puternice, vapori, gaze sau aerosoli cu anumite medicamente.
- existența unor exacerbări induse de stări emoționale puternice: frică, furie, țipăt, râsul în hohote etc.
- consumul de medicamente și relația lor cu declanșarea simptomelor AB: aspirina, beta-blocante, antibiotice.
- relația cu evenimente ale pubertății sau cu boli endocrine.
- consecințele schimbărilor vremii și a expunerii la aer rece sau aer uscat.

Date privind evoluția bolii:

• vârsta la debutul simptomelor specifice astmului, durata până la momentul stabilirii diagnosticului.

• părerea bolnavului/familiei privind ameliorarea sau agravarea bolii, concluziile evaluărilor anterioare.

Scanned with OKEN Scanner

• tratamente efectuate anterior (cu referire specială la bronhodilatatoare, CSI și/sau anti-leucotriene), eficiența și promptitudinea răspunsului la medicamente, existența unor reacții adverse medicamentoase.

• dacă au fost aplicate măsuri terapeutice non-medicamentoase (evitarea/reducerea expunerii la alergeni, salinoterapie, fizioterapie etc.).

Obținerea de informații privind condițiile de locuit:

• vechimea locuinței, sistemul de încălzire și umidifiere a aerului (centrală, lemne, cărbuni), aer condiționat.

• prezența animalelor în casă.

• încărcătura camerei pacientului cu diverse obiecte ce pot reține praful: perne cu pene, saltele de lână, covoare, cuverturi, mobilă tapițată cu material textil, șifonier, bibliotecă, bibelouri, jucării de pluș etc.

• expunerea la fumat activ/pasiv.

Istoricul familial de atopie:

• prezența oricărei manifestări alergice la rudele de gradul I.

• prezența astmului în familie (în special mama).

Antecedente patologice personale:

• prezența/istoricul manifestărilor atopiei: dermatita atopică, rinita alergică, sinuzita alergică, conjunctivita alergică, alergia alimentară și/sau medicamentoasă, polipoza nazală etc.; expunerea la riscuri epigenetice.

• alte boli non-alergice în antecedente.

• patologie diagnosticată la vârstă mică: bronșiolită virală, wheezing recurent, crup recurent, reflux gastro-esofagian, displazie bronho-pulmonară.

Anchetă privind impactul AB:

• asupra pacientului: număr consultații în servicii de urgență și spitalizări, absenteismul școlar, acutizări amenințătoare de viață, intubație, cure orale de corticosteroizi, limitarea activității (în special a sportului), treziri nocturne și stări de oboseală, efectele asupra creșterii, dezvoltării, comportamentului, performanțelor școlare, stilul de viață. Abordare specială a problemelor psiho-sociale ale copilului instituționalizat.

• asupra familiei: perturbarea dinamicii și a climatului familial, restrângerea unor activități, impactul economic.

Investigarea percepției bolii de către pacient și familie:

• dacă au înțeles că AB este o boală cronică, dacă au încredere în eficacitatea tratamentului, dacă cunosc manevrele terapeutice în urgență.

• care este nivelul cunoștințelor privind necesitatea tratamentului cronic și a menținerii legăturii cu personalul medical specializat.

• dacă pacientul și familia au abilitatea de a aplica un tratament corect privind dozele și tehnica administrării medicamentelor. Dacă au noțiuni

Scanned with OKEN Scanner

corecte privind remisiunea simptomelor, necesitatea semnalării simptomelor reziduale și recunoașterea precoce a acutizărilor.

Manifestări clinice

AB poate evolua cu manifestări perene, sezoniere sau perene cu exacerbări sezoniere.

Simptomele respiratorii caracteristice AB constau în wheezing expirator, scurtarea respirației, presiune toracică, tuse. Tabloul respirator poate fi incomplet sau mai puțin specific, în funcție de stadiul bolii, prezența unor co-morbidități, vârsta bolnavului, tratamentul aplicat anterior. Simptomele sunt variabile în timp ca intensitate și frecvență, se agravează nocturn, iar ziua sunt provocate de activități fizice sau joacă.

Sindromul respirator, bine conturat în acutizări și însoțit de manifestări extra-respiratorii, este șters inter-episodic (perioadele asimptomatice sau cu simptome reziduale ale AB). Recurențele de tuse și wheezing, în special cele accentuate de efort, cu răspuns bun la tratamentul bronhodilatator, sunt trăsături în favoarea diagnosticului de AB (59).

Inter-episodic wheezing-ul poate fi numai aparent absent, devenind prezent la ascultația pulmonară, provocat de expir forțat sau efort la bolnavi cu exacerbări ușoare (dominate de tuse) sau la cei cu AB insuficient controlat de tratamentul anti-inflamator.

Apariția *wheezing-ului acut* prin exacerbarea AB trebuie diferențiată de cel determinat de alte stări patologice însoțite de bronho-obstrucție prin contribuția variabilă a spasmului, edemului și hipersecreției bronșice: infecții, inhalații de gaze sau particule, aspirație de corp străin sau de conținut gastric, aport de droguri colinergice.

Acutizările unui *wheezing cronic* pot însoți: colapsul dinamic al căilor respiratorii (bronhomalacie, traheomalacie), compresiuni ale căilor aeriene (malformații vasculare, tumori etc.), reflux gastro-esofagian, boli însoțite de hipersecreție bronșică (bronșiectazii, fibroză chistică), leziuni endobronșice, insuficiență cardiacă congestivă. În toate aceste situații există o simptomatologie cronică de fond a aparatului respirator asociată cu alte date anamnestice și semne clinice specifice; diagnosticul diferențial este laborios.

Copilul cu AB poate fi asimptomatic între crize având probele funcționale respiratorii aparent normale (majoritatea bolnavilor). La adolescenți cu AB persistent remodelări ale căilor respiratorii se însoțesc de grade variabile de scădere a fluxului de aer în căile respiratorii, limitând reversibilitatea obstrucției.

Tusea recurentă (episodică), uscată, izolată (neînsoțită de wheezing) este, foarte rar, o manifestare a AB. Poate fi considerată o variantă a AB dacă are un istoric îndelungat, sunt prezente sensibilizări, răspunde la medica-

Scanned with OKEN Scanner

mente specifice AB (bronhodilatatoare, CSI) și se însoțește de HRB, evidențiată la teste de provocare.

Tusea recurentă, în absența unor răceli, fără wheezing, neînsoțită de sensibilizare/alergie/HRB, fără răspuns la medicamentele specifice astmului, evoluând sub vârsta de 11 ani, dispare în timp, riscul de apariție al AB fiind foarte redus. Într-un studiu prospectiv începând cu vârsta de preșcolar, pe un lot de 120 copii cu tuse recurentă, supravegheați până la vârsta de 11 ani, numai 9 copii au avut un episod de wheezing și numai câțiva au evoluat ca AB (60).

Spre deosebire de tusea recurentă, *tusea zilnică* poate fi clasificată ca acută (durata mai mică de 3 săptămâni), subacută (durata 3-8 săptămâni) și cronică (durata mai mare de 8 săptămâni). Această precizare este necesară evitării confuziilor cu tusea din AB (61).

În tabloul clinic al AB la copil se asociază frecvent *simptome nespecifice* ca: oboseală generală, auto-limitarea efortului fizic, nervozitate și modificări ale comportamentului, reducerea performanțelor școlare mai ales la cei cu exacerbări frecvente și nopți simptomatice (62).

Limitarea capacității de efort cu reducerea activității fizice zilnice afectează până la 30% din copii cu AB. La acest aspect contribuie atât auto-limitarea cât și restricționarea activității fizice impusă de părinți anxioși. Severitatea AB și capacitatea de efort scăzută predispun la inactivitate cu complicațiile inerente; obezitatea favorizează sedentarism agravând AB (63).

Concomitența unei patologii alergice sau non-alergice complică tabloul clinic, produce dificultăți în diagnosticul AB, agravează AB și reduce răspunsul la medicamentele specifice AB.

Exacerbările AB

Agravările clinice acute sau subacute și prăbușirile funcționale pulmonare au fost definite ca „episoade", „atacuri", „astm acut sever" sau „exacerbări". Exacerbarea este rezultatul unei combinații de cauze: predispoziția căilor respiratorii mici pentru colaps (mai ales la copii), hiper-reactivitatea bronșică la stimuli specifici și nespecifici (preexistentă și agravată de inflamație), efectul mediatorilor bronhoconstrictori și pro-inflamatori eliberați de celule structurale și inflamatorii, ca și intervenția unui mecanism neurogen.

Exacerbarea AB poate fi inaugurală determinând prima prezentare la medic a unui bolnav anterior asimptomatic sau cu simptome pe care le-a ignorat. De asemenea, exacerbările apar la bolnavi cunoscuți, diagnosticați cu AB, aflați sub tratament cronic; frecvența și severitatea lor definesc fenotipul evolutiv al AB sever. Acutizarea poate apare în oricare formă

Scanned with OKEN Scanner

evolutivă de AB: intermitent, persistent ușor, controlat parțial sau chiar total de tratamentul anti-inflamator.

Debutul exacerbării, frecvent nocturn, poate fi acut sau insidios, precedat sau nu de tuse uscată, agitație; în asocierea RA-AB este prezentă acutizarea simptomelor nazale (prurit, rinoree, strănut). Episoadele acute sunt frecvent legate de expunerea la alergeni, iritanți (aer rece, fum, substanțe chimice), stres. Bronho-obstrucția instalată rapid, în câteva minute, este provocată în special de spasmul musculaturii netede determinat de mediatori mastocitari și de mecanisme neurogene.

Atacurile precipitate de infecțiile respiratorii virale debutează mai lent, cu o creștere gradată a frecvenței și severității tusei, urmată în câteva zile de apariția wheezing-ului.

Semnele și simptomele caracteristice atacului de AB constau în tuse (neproductivă în stadiul precoce), wheezing, tahipnee, dispnee cu prelungirea expirului și utilizarea musculaturii respiratorii accesorii, senzație de presiune sau chiar durere toracică. Copilul mare adoptă o poziție caracteristică sprijinit în mâini, ușor înclinat în față, pentru a-și ușura respirația. În grade variabile, dependent de stadiul și severitatea atacului, apare cianoză, hiperinflație toracică (torace fixat în inspir, hipersonor), respirație neregulată cu scurte pauze, tahicardie și puls paradoxal.

În obstrucțiile severe cu expir prelungit, dificil, simptomul wheezing poate fi absent („torace silențios" fixat în inspir); tratamentul bronhodilatator ameliorează obstrucția și apare wheezing.

Scurtarea severă a respirației determină evitarea mersului și a vorbirii. Mulți copii prezintă concomitent dificultăți atât în inspir cât și în expir.

Durerea abdominală este frecventă în special la copilul mic, provocată probabil prin suprasolicitarea musculaturii abdominale și a diafragmului. Ficatul și splina devin palpabile, fiind coborâte ca urmare a hiperinflației plămânilor.

În atacurile severe, cu efort respirator mare, copilul prezintă transpirație profuză, stare subfebrilă (prin efort muscular) și oboseală.

Durata exacerbării la copilul mare este de câteva ore, la sugar poate fi de câteva zile.

Sfârșitul crizei este progresiv cu senzație de ușurare, caracterizată prin ameliorarea sindromului funcțional respirator, tuse umedă frecventă și eliminarea de spută perlată (la copilul mare). Urmează o stare de acalmie (stare intercritică) asimptomatică mai ales în AB formă ușoară și medie, martoră a reversibilității modificărilor care însoțesc exacerbarea. În AB persistent moderat/sever, pe măsura vechimii bolii, îngustarea progresivă și constantă, mai ales a căilor respiratorii mici, limitează reversibilitatea. Acest

Scanned with OKEN Scanner

aspect este anunțat de disocierea dintre valorile FEV_1 și PEF și exacerbările tot mai frecvente și mai severe (4).

În AB persistent sever exacerbarea poate fi urmată de o bronho-obstrucție reziduală care se exprimă clinic prin modificări importante ale parametrilor spirogramei, tuse umedă cu expectorație, dispnee de efort, persistența unui wheezing perceptibil la ascultația pulmonară și asociat cu raluri ronflante. Persistența îndelungată (zile, săptămâni) a acestor simptome reziduale (postcritice) anunță existența unei insuficiențe respiratorii cronice. În timp în tabloul clinic se adaugă deformare toracică, hipocratism digital.

Starea de rău astmatic

Este un paroxism de dispnee expiratoare caracterizat prin severitate clinică, durată prelungită a acestei stări (peste 24 ore), lipsă de răspuns la tratamentul bronhodilatator (64).

Factori de risc pentru exacerbare severă și deces (65):

- durata atacului acut și lipsa de răspuns la tratament.
- istoric de exacerbări severe cu spitalizări frecvente în ultimele 12 luni; istoric de exacerbare cu risc vital care a necesitat intubație și ventilație mecanică.
- cure de corticosteroizi administrați sistemic (oral, intravenos) sau tratament cortizonic cronic întrerupt recent.
- lipsa tratamentului cronic de fond; lipsa aderenței la tratament.
- corticodependență cu istoric îndelungat.
- folosirea excesivă de bronhodilatator cu acțiune de scurtă durată (ventolin mai mult de un flacon pe lună).
- astmul instabil cu variații diurne ale $FEV_1 > 50\%$.
- istoric de probleme psihiatrice sau psihosociale.
- lipsa unui plan terapeutic scris sau nerespectarea acestuia.
- prezența unor alergii nediagnosticate (de exemplu alergii alimentare).

Evoluția stării de rău astmatic.

• Faza de luptă:

- la debut respirație regulată cu aspect de tahipnee devenind progresiv neregulată (cu pauze de durată scurtă), dispnee expiratorie intensă, inspir scurt, tiraj marcat, bătăi pre-inspiratorii ale aripioarelor nazale, folosirea mușchilor respiratori accesori, apariția cianozei.
- toracele hiperinflat, hipersonor, cu diminuarea până la dispariție a murmurului vezicular.
- transpirații, deshidratare, paloare urmată de cianoză și extremități reci.
- sunt posibile complicații: pneumotorax, pneumomediastin, atelectazii pulmonare, edem și spasm laringian.

Scanned with OKEN Scanner

• Faza de bronhoplegie:

- manifestări respiratorii: deoarece bronhospasmul este înlocuit de bronhodilatație, respirația devine superficială și se rărește; este favorizată hipoxia severă, creșterea presiunii PaCO2 peste 100 mm Hg și acidoza respiratorie sau mixtă.

- manifestări cardio-vasculare: tulburări de ritm, bradicardia care înlocuiește tahicardia, insuficiență cardiacă produsă de hipertensiunea pulmonară (suprasolicitarea ventriculului drept și scăderea umplerii ventriculului stâng) la care se adaugă efectele miocardice ale hipoxiei și acidozei, scăderea forței de contracție. Hipertensiunea arterială inițială însoțită de puls paradoxal este înlocuită de hipotensiune arterială progresivă până la colaps.

- manifestări neuro-psihice: agitația și anxietatea sunt înlocuite de somnolență, hiporeactivitate progresivă, convulsii, comă, risc major de stop cardio-respirator.

Markeri de gravitate:

- cianoză și dispnee marcate.
- balans toraco-abdominal, dispariția tirajului intercostal în absența semnelor de ameliorare clinică, dispariția murmurului vezicular.
- bradicardie.
- stare de epuizare.
- diminuarea stării de conștiență.
- PaO2 < 60 mm Hg, PaCo2 > 45 mm Hg.

Co-morbidități

Rinita alergică (vezi și capitolul Rinita alergică).

Asocierea AB-RA a fost semnalată cu o frecvență de 50-55% în loturi de AB sever (categoria astm dificil) și 60% în AB cu severitate ușoară sau medie.

Rinita non-alergică se poate asocia cu AB în 15% cazuri de AB sever și 11% cu AB mai puțin sever. În loturi de copii diagnosticați cu AB 80% prezintă simptome de suferință a căilor aeriene superioare (alergice sau non-alergice) (66).

În practica pediatrică curentă asocierea AB-RA este frecvent subestimată deoarece tabloul clinic este dominat de simptomele exacerbărilor AB și de simptome reziduale cronice ale AB parțial controlat sau necontrolat.

În formele intermitente/ușoare de AB asociat cu simptome nazale specifice RA, tratamentul cu corticosteroizi intranazal asociat cu antihistaminic și antileucotriene (în contextul tuturor măsurilor non-farmacologice) ameliorează net evoluția clinică a AB.

În AB persistent aflat sub tratament cronic cu CSI, tratamentul RA cu corticosteroizi intranazal, antihistaminic și antileucotrienă, ameliorează net

Scanned with OKEN Scanner

simptomele nazale, dar variabil simptomele AB; efectul este mult redus în AB dificil (67).

La copii cu AB și RA sensibilizați la polen asocierea CS intranazali în sezon reduce HRB, scade riscul exacerbărilor, numărul și durata zilelor de spitalizare.

Imunoterapia sublinguală specifică alergenului având efecte durabile asupra simptomelor nazale, prelungește remisiunea AB și după întreruperea CSI (68).

Rinosinuzita (vezi și capitolul Rinita alergică)

Evoluând frecvent în absența unor simptome sugestive pentru existența acestei co-morbidități agravează evoluția astmului și reduce răspunsul la tratament. Nediagnosticată și netratată poate transforma astmul în fenotipul „dificil de controlat".

Explorarea imagistică a sinusurilor para-nazale la copii spitalizați pentru exacerbări severe ale AB a evidențiat prezența sinuzitei în 30-60% cazuri. În această situație este justificată asocierea tratamentului antibiotic. Beneficiul antibioterapiei devine vizibil prin ameliorarea clinică a AB, scăderea necesarului de medicamente antiastmatice. Durata tratamentului antibiotic va fi prelungită cu 7 zile după dispariția simptomelor sinuzitei (68).

Rino-conjunctivita alergică (RCA)

Studii recente au demonstrat că prevalența rino-conjunctivitei este mai mare în loturile cu fenotip astm bronșic asociat cu rinită alergică (AB-RA). Bousquet J. (2018) a luat în studiu multimorbiditatea alergică zilnică (AB-RA-RCA) utilizând jurnalul alergicului într-un lot de 4210 bolnavi (19 țări). Prezența și nivelul de control al simptomelor zilnice au fost evaluate pe scale vizuale analoge, inclusiv impactul acestor multimorbidități asupra capacității de muncă.

S-a constatat că în zilele cu simptome nazale și conjunctivale dominante (severe, necontrolate) apare pierderea controlului AB; tabloul clinic este sever și durabil (număr mare de zile simptomatice). Afectarea oculară ocupă frecvent un loc important în zilele simptomatice, în diverse combinații cu severitatea simptomelor AB și RA.

Conjunctivita alergică impune abordare terapeutică multidisciplinară adaptată conceptului „one way, one disease". Aceste precizări stau la baza individualizării atât a educației terapeutice, cât și a aplicării ghidurilor standardizate de tratament. Nuanțarea tratamentului în alergia exprimată prin simptome asociate nazale, bronșice și oculare (fenotip dificil de controlat) este dirijată de jurnalul zilnic al alergicului (69).

Scanned with OKEN Scanner

Refluxul gastro-esofagian

La copii cu AB prezența RGE, dovedită prin probe pozitive de pH-metrie esofagiană, a fost semnalată cu o frecvență de 62-72%. Pe de altă parte prezența simptomelor de RGE în AB a fost raportată variabil de la 40 la 80%. Refluatul acid a fost detectat și la astmatici care nu asociau simptome specifice RGE (70).

În tabloul clinic al RGE simptomele respiratorii pot fi dominante, provocate de efectele refluxatului și, la atopici, de asocierea inflamației alergice din căile respiratorii superioare și inferioare:

- manifestări oto-laringologice: otite, răgușeală cronică sau sporadică matinală, stridor laringian, laringită recurentă, faringită, laringospasm (crize de apnee, risc de moarte subită la sugar)
- manifestări bronho-pulmonare: tuse cronică diurnă (post prandială și/sau nocturnă), WR (complicând frecvent AB indus viral și AB atopic), bronșite cronice, pneumonii recurente/cronice.

Examenul clinic descoperă asocierea simptomelor specifice astmului cu vărsături sau, mai frecvent, pirozis, eructații, dureri toracice, dureri epigastrice, scăderea apetitului, stagnarea curbei ponderale.

Peters F.T.M. și colab. (1998) au propus termenul de „astm gastric" datorită frecvenței remarcabile a tusei și a WR. RGE neînsoțit de simptome digestive evidente, denumit reflux silențios, însoțește 50-62% dintre copiii cu AB (71).

Relația patogenetică a AB cu RGE este bidirecțională (Fig. 2):

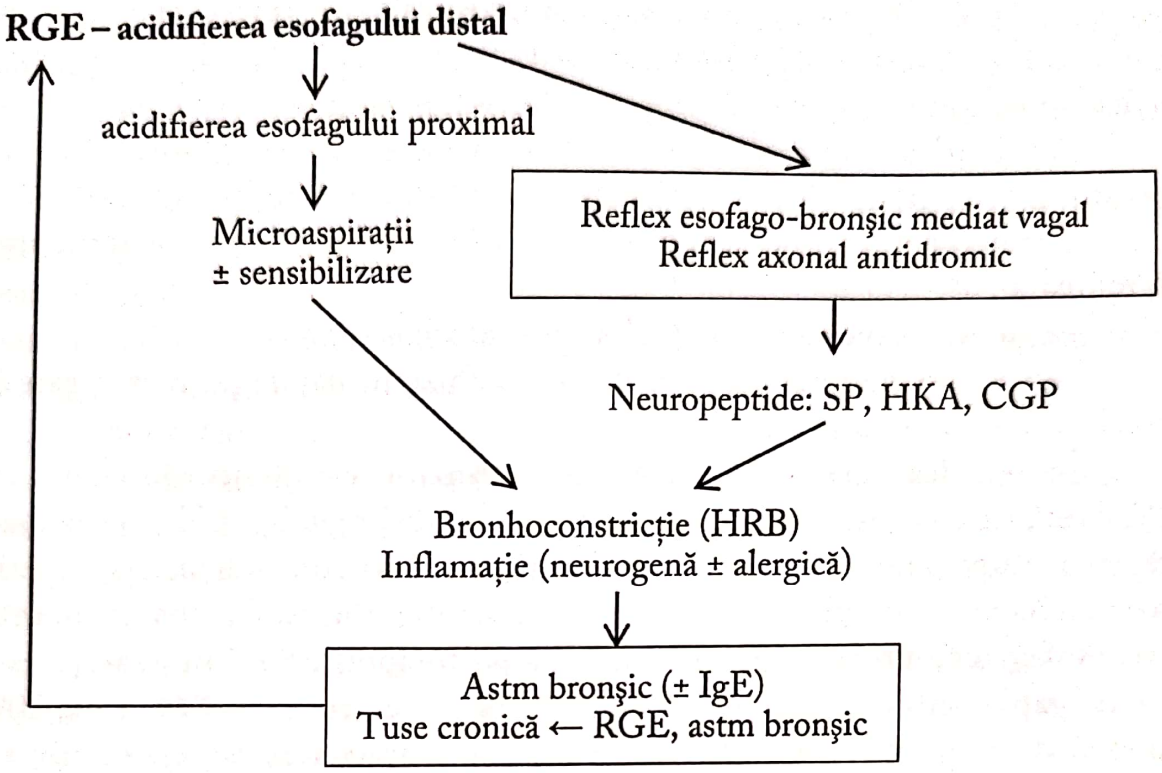
• RGE poate acționa ca un factor trigger și ca factor agravant al AB prin microaspirații ale conținutului gastric și prin mediere vagală (inervație comună bronhii-esofag), neuropeptidele inducând HRB și inflamație neurogenă.

Microaspirațiile de conținut gastric sunt favorizate de refluxatul care depășește faringele provocând bronhoconstricție, inflamație (agravând o inflamație alergică pre existentă), lezarea semnificativă a țesutului pulmonar, asociind și o patologie a căilor aeriene superioare.

Esofagul și arborele bronșic au origine embrionară și inervație vagală comună. Stresul acid esofagian determină un reflex esofago-bronșic mediat vagal prin stimularea terminațiilor vagale hipofaringiene și un reflex antidromic pornind din mucoasa esofagiană. Neuropeptidele eliberate (neurokinina A, substanța P, peptidul corelat genetic calcitoninei) au efect bronhoconstrictor, hipersecretor de mucus și pro-inflamator. Astfel se produce vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare, activarea moleculelor de adeziune, eliberarea mediatorilor mastocitari, proliferarea limfocitelor T și

Scanned with OKEN Scanner

creşterea expresiei receptorilor pentru interleukine şi alţi mediatori ai inflamaţiei.



SP = substanţa P
NKA = neurokinina A
CGP = peptidul corelat genetic cu calcitonina

Fig. 2. Interacţiunea patogenetică AB-RGE (adaptat după 72)

RGE poate acţiona ca factor de risc independent pentru apariţia AB sau ca factor de agravare fiind cauză de exacerbări frecvente, agravarea inflamaţiei şi accelerarea apariţiei remodelărilor (fibroza pulmonară).

• Astmul bronşic declanşează/agravează RGE prin: coborârea diafragmului (consecinţă a bronhospasmului şi cauză de diminuare a presiunii sfincterului esofagian inferior), creşterea gradientului de presiune toraco-abdominal, diminuarea presiunii sfincterului esofagian inferior (SEI) provocată de teofilină şi beta-2 agonişti administraţi oral (acest efect nu apare în administrarea inhalatorie a beta-2 agoniştilor şi CSI).

• Factorii favorizanţi comuni RGE şi AB: alergia alimentară (situaţie frecventă la copilul mic), mesele abundente (mai ales seara), clinostatismul, obezitatea. Scanarea genomică a sugerat existenţa unei gene comune pentru acest fenotip de AB-RGE (vezi şi capitolul Alergia alimentară).

Scanned with OKEN Scanner

La copil, mai ales la vârstă mică, RGE este cauză frecventă de WR (însoțit de tuse nocturnă), tuse cronică și patologie oto-rino-laringologică. Copilul atopic cu alergie alimentară, AB alergic cu debut precoce asociază frecvent RGE. Simptomele respiratorii provocate de reflux apar concomitent cu refluxul sau după 10 minute; în loturi de copii cu AB esofagita de reflux a fost confirmată endoscopic cu o frecvență de 60-70% (73).

Protocolul de diagnostic în cazul unui AB moderat/sever dificil de controlat sau necontrolat asociat cu simptome nocturne trebuie să cuprindă:

- istoricul simptomelor specifice RGE și al factorilor favorizanți atât ai refluxului cât și ai agravărilor AB.
- evaluare clinică a simptomelor respiratorii și digestive
- explorări care permit identificarea refluxului patologic și cele care îi precizează rolul de trigger.

În practica curentă se recomandă: tranzitul eso-gastro-duodenal cu substanță de contrast (facilitează depistarea herniei hiatale), pH-metria esofagiană, impedanța esofagiană intraluminală, endoscopia digestivă superioară cu biopsii multiple; mai rar se practică scintigrafia esofagiană, manometria esofagiană, ultrasonografia esofagiană postprandială în timp real. Aceste investigații confirmă existența refluxului, tipul de refluxat (90% acid, 10% non acid), prezența refluxului biliar, existența și gravitatea esofagitei, nivelul de afectare al sfincterului esofagian inferior. Rezultatele explorărilor contribuie la individualizarea tratamentului medicamentos sau precizează necesitatea tratamentului chirurgical.

Analiza macrofagelor încărcate lipidic (lipide fagocitate din refluxatul aspirat) recoltate prin lavaj bronho-alveolar, are aplicabilitate redusă la copil.

Determinarea eozinofilelor și a proteinei cationice a eozinofilelor din sputa indusă, concomitent cu măsurarea NO în aerul expirat, evidențiază inflamația eozinofilică în AB asociat cu RGE, reflectată în severitatea AB și răspunsul redus la tratament (74).

Efectele imediate ale refluxatului asupra parametrilor funcționali respiratori constau în scăderea FEV_1 și PEF (bronhoconstricție, severă în cazul HRB pre-existente); în cazul asocierii AB procesele precoce de remodelare se reflectă prin complicarea spirogramei cu elemente restrictive.

Tratamentul AB asociat cu RGE cuprinde:

- modificarea stilului de viață, a conținutului și tehnicii alimentației pentru eliminarea expunerilor acide ale mucoasei esofagiene, ținând seama de amploarea și consecințele refluxului nocturn (la sugar se exclude alăptarea în poziție culcat a mamei și copilului).
- prokinetice, antagoniști ai receptorilor H2 și inhibitori ai pompei protonice – vor fi administrate individualizat, la cei cu boală de reflux

Scanned with OKEN Scanner

confirmată, în manieră susținută (la nevoie 3 luni), asociate tratamentului AB (adaptat treptei de severitate).

Tratamentul AB asociat cu RGE este hotărât și monitorizat de o echipă de medici care cuprinde gastroenterolog, pneumolog/alergolog, nutriționist, psiholog. Dispensarizarea corectă și aderența părinților la recomandările medicilor, permite reducerea/eliminarea precoce a medicamentelor care scad presiunea SEI (beta-2 adrenergice, teofilina).

Vor fi evitate medicamentele cu acțiune nocivă directă asupra mucoasei esofagiene (75): antibiotice (doxicilină, tetraciclină, clindamicină, eritromicină, penicilină, lincomicină), anti-inflamatoare non-steroidiene, săruri de fier, prednison, săruri de potasiu, teofilină (inhibă concomitent musculatura esofagiană), kinidină, acid ascorbic.

Obezitatea

În ultimele două decenii frecvența AB și a obezității (Ob) a crescut cu aproximativ 40% în curbe paralele. Evoluția concomitentă a celor două boli, în lot semnificativ de copii cu AB, a fost raportată cu o frecvență de 21% (76).

Asocierea AB-Ob este favorizată, cu mare probabilitate, de o genă comună DENNDIB (descoperire prin scanare genomică) și de riscuri epigenetice commune celor două boli, pre și postnatale (77).

Prenatal au fost semnalați ca factori de risc epigenetic pentru asocierea AB-Ob dieta și obezitatea gravidei (genetică sau dobândită) diverse stări patologice, infecțiile, expunerea la poluanți, stresul, stilul de viață, operația cezariană.

Postnatal în cortegiul factorilor de risc se înscriu greutatea anormală a nou-născutului și prematuritatea (corelată cu debut precoce al AB+Ob), alimentația artificială, excesul de aport alimentar, diversificarea neindividualizată (dezechilibrată), agresiuni asupra microbiomului, stres etc. (78).

Adipozitatea individuală se va forma printr-un mecanism complex în care interferă determinismul genetic, apetitul, cantitatea și calitatea alimentelor ingerate, activitățile fizice, cheltuiala de energie. Mediul, stresul și stilul de viață influențează dezvoltarea unor preferințe alimentare și pentru tipul de activități (79).

Nivelele diferite ale metilării ADN la copii cu AB și Ob, evidențiate în celulele mononucleare periferice, asociate cu persistența postnatală a activărilor imune și a dominației Th2, argumentează vulnerabilitatea genică a acestor indivizi la mediul in utero și postnatal (80,81). Asocierea obezitate-atopie nu este încă bine documentată epidemiologic la copilul mic.

La preșcolari și școlari cu AB *alergic* asociat cu Ob este frecventă *polisensibilizarea*, situație care imprimă bolii o evoluție severă cu rezistență la

Scanned with OKEN Scanner

terapia standard. *Insulinorezistența* indusă de obezitate agravează riscul de AB alergic la copilul mare (82).

Deficitul de vitamină D care poate însoți atât obezitatea cât și AB agravează polarizarea LTh2, reduce capacitatea supresivă a LTreg., induce răspunsuri imune aberante, favorizează hiper-IgE și scade răspunsul la corticoterapie (83).

Momentul debutului asocierii și legăturile patogenetice AB-Ob rămân o problemă deschisă cercetării. Sub vârsta de 6 ani cele două boli pot debuta concomitent cu potențial evolutiv de-a lungul copilăriei până la vârsta de adult. Peste această vârstă supraponderalitatea și obezitatea, mai ales la adolescente, preced apariția simptomelor astmatice și a astmului frecvent nonatopic (IgE negativ) (84).

La vârsta de 1-5 ani influența supraponderalității și obezității privind riscul de AB alergic sau non-alergic a fost evaluată contradictoriu.

Relația AB-Ob este mai bine conturată la fete decât la băieți. Prezența obezității la 6-11 ani crește de 7 ori riscul de simptome astmatice la 11-13 ani. *Fete supraponderale/obeze* care nu au avut wheezing la 6-8 ani l-au dobândit între 11-15 ani, prin *intervenția probabilă a estrogenilor* pentru înclinarea raportului de frecvență fete/băieți în favoarea fetelor. La vârste mai mici nu s-a raportat o diferență pe sexe în frecvența asocierii AB-Ob. Totuși, o meta-analiză a 6 studii privind apariția AB la copii cu obezitate, a semnalat o frecvență mai mare a afectării băieților (Castro-Rodriquez J.A. 2001 citat de 68).

În *patogenia asocierii AB-Ob* se împletesc procese inflamatorii și imunologice complexe cu efectele mecanice ale obezității. Ca și AB obezitatea este o stare inflamatorie în care adipocitele au un rol important.

Studii pe adulți au evidențiat faptul că profilul inflamator celular poate avea trăsături comune în AB-Ob cu cele din AB neînsoțit de obezitate (85). Pe de altă parte rezultatele privind prezența neutrofilelor în spută, deși divergente, explică existența fenotipului non-eozinofilic de AB în obezitate (mai frecvent la femei).

Adipocitele au o contribuție importantă la statusul pro-inflamator din obezitate și amplifică inflamația și hiperreactivitatea specifice AB.

• Leptina (hormon adipocitar) are valori crescute în sângele cordonului ombilical la copii cu debutul precoce al obezității și al wheezing-ului recurent. La copii cu AB-Ob valorile leptinei au fost de două ori mai mari față de copii obezi fără AB (86).

• Adipokinele (citokine produse de adipocit): Il-6, TNFα, Il-1β, Il-17, RANTES și alți factori, au efecte proinflamatorii directe. În cazul asocierii

Scanned with OKEN Scanner

Ob-AB alergic adipokinele își împletesc efectele cu cele ale citokinelor mediatoare în inflamația alergică.

Il-6 stimulează producerea de CRP în ficat. Valorile crescute ale CRP în serul acestor bolnavi semnalează o inflamație subclinică în căile respiratorii și o suferință coronariană (76).

• Adiponectina este citokină adipocitară anti-inflamatoare cu valori scăzute la obezi corelate cu gradul de hiperinsulinism și insulio-rezistență (87).

Celulele mastocitare au o poziție cheie în patogenia inflamației și fibrozei din căile aeriene în asocierea AB-Ob. Adipokinele și hormonii adipocitari, stresul psihologic și factori din mediu, activează mastocitele care eliberează mediatori pro-inflamatori (Il-6, Il-8, Il-13, TNFα) și factori implicați în fibroza căilor aeriene (histamină, TGFβ, triptază). În acest mod mastocitele mediază agravarea reciprocă AB↔obezitate. Importanța patogenetică este susținută și de rezistența la corticosteroizi inhalați a celulelor mastocitare subepiteliale. Studii clinice, aflate în stadiul experimental, urmăresc efectele unor flavonoide naturale, inhibitorii ale mastocitului, asociate corticosteroizilor inhalați ca posibilitate terapeutică în asocierea AB-Ob (88).

Inflamația cronică din căile respiratorii are trăsături mixte (Th1, PMN, eozinofile, Th2, mastocite) rezultate din împletirea acțiunii factorilor pro-inflamatori caracteristici celor două boli, afectând sever căile respiratorii mici. Astfel AB asociat cu Ob se conturează ca un fenotip distinct cu evoluție persistentă, severă, cu exacerbări frecvente și răspuns redus la tratamentul standard (76). Excesul ponderal și obezitatea se înscriu alături de rinita alergică moderat/severă și statusul socio-economic deficitar ca factor determinant al AB persistent necontrolat (aproximativ 50% cazuri la adolescent). În multe țări frecvența acestei situații este îngrijorătoare (89).

Disfuncția pulmonară la copilul cu AB-Ob. În obezitatea morbidă la sugar și copilul mic apare o restricție respiratorie (scăderea capacității reziduale pulmonare) însoțită de creșterea presiunii pleurale și esofagiene, atelectazii, ceea ce reduce suprafața de schimb a gazelor. Wheezing-ul prin bronșiolită sau exacerbare astmatică pune în pericol viața (90).

Studii de cohortă la copii cu AB-Ob au semnalat scăderea raportului FEV_1/FVC odată cu creșterea indicelui de masă corporală (disfuncție respiratorie restrictivă), hiperreactivitate și obstrucție bronșică la efort, necorelate cu severitatea AB (Zerah C.1993 citat de 76).

Obezitatea agravează disfuncția pulmonară inerentă AB prin efect direct asupra mecanicii respiratorii, modificarea volumelor pulmonare (scăderea capacității reziduale funcționale și a volumului tidal), creșterea tonu-

Scanned with OKEN Scanner

sului musculaturii bronșice (scurtarea mai importantă în timpul bronhoconstricției), agravarea HRB și a inflamației cronice (afectând căile respiratorii mici), accelerarea și agravarea remodelării bronșice. Disfuncția respiratorie devine frecventă la vârsta adolescenței. Particularitățile constau în disfuncție ventilatorie de tip mixt sau restrictiv, intoleranță la efort (91,92).

Manifestări clinice. Lipsa de activitate fizică este o trăsătură comportamentală comună ambelor boli. Sedentarismul, simptom comun astmului și obezității, se agravează și se autoîntreține prin contribuția ambelor boli. La copil persistă dilema poziționării sedentarismului: „astmul a precedat obezitatea sau a fost favorizat de apariția obezității".

Obezitatea (indicele de masă corporală calculat după vârsta de 2 ani ≥ 95) se însoțește de o simptomatologie respiratorie cronică constând în scurtarea respirației, wheezing, tuse, intoleranță la efort, mai mult sau mai puțin evidente în funcție de gravitate. Aceste simptome sunt exacerbate episodic la cei care asociază astm bronșic în prezența factorilor triggeri, ceea ce prelungește inactivitatea fizică. Agravările sunt mai frecvente și mai severe decât la astmaticii normoponderali.

Evoluția unor co-morbidități comune obezității și astmului constând în refluxul gastro-esofagian și perturbări ale somnului (apnee și sforăit), agravează disfuncția respiratorie și adaugă tabloului clinic manifestări digestive și comportamentale.

Predispoziția pentru sensibilizări și alergie a acestor bolnavi (mai frecvent la copilul obez decât la adultul obez) determină asocierea rinitei alergice perene, dermatitei atopice etc.

Obezitatea severă a adolescentului cu AB adaugă în tabloul clinic-biologic reducerea toleranței la glucoză, diabet zaharat de tip 2, ficat steatozic, ovar polichistic, hipercorticism (agravat de corticoterapia necesară astmului), hipertensiune arterială, hipertensiune pulmonară, migrene.

În funcție de durata și severitatea celor două boli (AB-Ob) se asociază *tulburări psihice și comportamentale* agravate de stigmatizarea socială și hiperprotecția din partea familiei. Deteriorarea imaginii de sine se manifestă prin depresie, izolare socială, inactivitate fizică, refuzul sau aderența redusă la tratament (68,76,93). Stresul psihologic în sine induce proces inflamator amplificând producerea Il-5, Il-13 și eozinofilia (94).

Tratament multidimensional

Astmul asociat cu obezitate aparține fenotipului „dificil de tratat" sau „problematic". Contribuția patogenetică importantă a obezității reduce răspunsul AB la tratamentul standardizat în ghiduri internaționale. Persistența AB închide un cerc vicios agravând obezitatea.

Scanned with OKEN Scanner

Frey U. și colaboratorii (2015) au propus o modalitate de abordare multidimensională a acestor bolnavi având ca obiective stabilirea tratamentului AB pentru obținerea controlului, creșterea treptată a capacității de efort, adaptarea la ajustări dietetice în condițiile modificării stilului de viață până la corectarea indicelui de masă corporală, obținerea unei inserții psihosociale normale pentru vârstă (76).

• Optimizarea tratamentului AB și al Ob

Quinto K. și colaboratorii (2011) au semnalat răspunsul scăzut la CSI în astmul copiilor supraponderali, frecvența crescută a exacerbărilor și a necesarului crescut de bronhodilatator cu acțiune de scurtă durată (95). Această rezistență la corticosteroizi inhalați a fost explicată prin asocierea efectelor mecanice la cele proinflamatorii ale obezității. Totuși, introducerea medicației „controller" va corespunde treptei de severitate, alegând doza cea mai mare admisă recomandată în ghiduri internaționale (76,95). În funcție de fenotipul astmului se pot recomanda tratamente biologice și/sau imunoterapie specifică de alergen (după vârsta de 5 ani). Concomitent se desfășoară managementul co-morbidităților, educația terapeutică, controlul mediului. Majoritatea co-morbidităților comune sau specifice AB-Ob se vor ameliora odată cu scăderea în greutate (93).

• *Adaptări dietetice treptate* corelate cu nivelul activității fizice (93). La *vârsta de 2-3 ani* pentru o activitate relativ sedentară se asigură 1000 de kilocalorii/zi, iar pentru activitate moderată/crescută, 1400 kcal.

La fete între 4-8 ani relativ sedentare 1200 kcal./zi, iar pe măsura creșterii activității 1400-1800; între *9-13 ani* pentru activitate relativ sedentară 1600 kcal/zi crescând paralel cu activitatea la 2000-2200; la *14-18 ani* 1800 kcal/zi la un nivel crescut de sedentarism și 2000-2400 pe măsura creșterii activității fizice.

La băieți de 4-8 ani relativ sedentari 1400 kcal/zi crescând la 1600-2000 pe măsura creșterii activității fizice; la vârsta *9-13 ani* 1800 la relativ sedentari, crescând la 2200-2600 odată cu creșterea nivelului de activitate; la vârsta *14-18 ani* 2200 la cei cu sedentarism crescând la 2400-2800-3200 pe măsura creșterii performanțelor fizice.

Alimentația zilnică va cuprinde *alimente care pot fi consumate nelimitat*, cu valoare nutritivă redusă, sărace caloric, cu conținut scăzut în grăsimi și crescut în fibre (fructe și vegetale). *Se asociază cu alimente al căror consum este limitat*, cu valoare nutritivă redusă, dar cu conținut mai mare în calorii și grăsimi (carne slabă, lactate, făinoase, cereale, băuturi răcoritoare). *Se vor elimina alimentele bogate caloric, zahărul și grăsimile* (carne grasă, dulciuri, băuturi răcoritoare îndulcite, alimente prăjite). *Repartiția alimentelor pe prânzuri va fi totuși flexibilă, va ține seama și de dorința copilului.*

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a obține scăderea în greutate este necesară colaborarea părinților, modificarea obiceiurilor alimentare ale familiei, excluderea alimentelor procesate industrial consumate în afara mediului familial.

• *Schimbarea stilului de viață cu excluderea sedentarismului și creșterea treptată a nivelului activității fizice* într-un context de preocupări atractive sociale și emoționale cu participarea părinților care au rol de model. Administrarea unui beta-agonist cu acțiune de scurtă durată înainte atenuează astmul indus de efort. Se recomandă exerciții în aer liber evitând temperaturi mai mici de 15°C sau mai mari de 30°C, durata efortului fiind de 5 minute la început, crescând săptămânal ca durată, dar și în intensitate, până la 60-120 minute de efort moderat/viguros (76).

• În AB-Ob sunt necesare *evaluări mai frecvente* decât în AB la copilul cu greutate normală privind aderența la tratament, controlul AB și corectarea indicelui de masă corporală. Se recomandă educație terapeutică și asistență psihologică la fiecare control.

O multitudine de factori individuali, din mediu, economici și educaționali, conlucrează creând numeroase obstacole în ameliorarea acestei patologii și creșterea calității vieții. Raportări numeroase subliniază că numai cu scăderea indicelui de masă corporală se obține un bun control al AB.

Dermatita atopică (DA)

Bariera cutanată defectivă prin predispoziție genetică și intervenția unor factori de risc din mediu (alergeni, infecții) preia alergenii (proces de sensibilizare epicutanată) favorizând apariția unui proces inflamator complex exprimat clinic prin DA. Limfocitele Th2 cu memorie și alți efectori ai inflamației migrează în țesutul limfoid nazal și bronșic.

La copilul predispus la răspunsuri de tip alergic preluarea (prin expunere cronică) a alergenilor din aer și/sau din alimente pe cale dual, prin barierele respiratorii și cutanate defective se finalizează prin apariția, întreținerea și agravarea inflamației alergice din căile respiratorii (AB, RA). Polisensibilizările sunt frecvente.

Copiii cu DA severă și deficit de filaggrină asociază frecvent AB și valori crescute ale IgE specifice. Deoarece aproximativ 60% dintre copiii cu DA nu prezintă markeri de atopie dar asociază uneori suferință respiratorie cronică manifestată prin sindrom astmatic, este posibilă implicarea preluării cutanate a diverselor particule sau a unui mecanism mediat celular (Fig. 3).

Scanned with OKEN Scanner

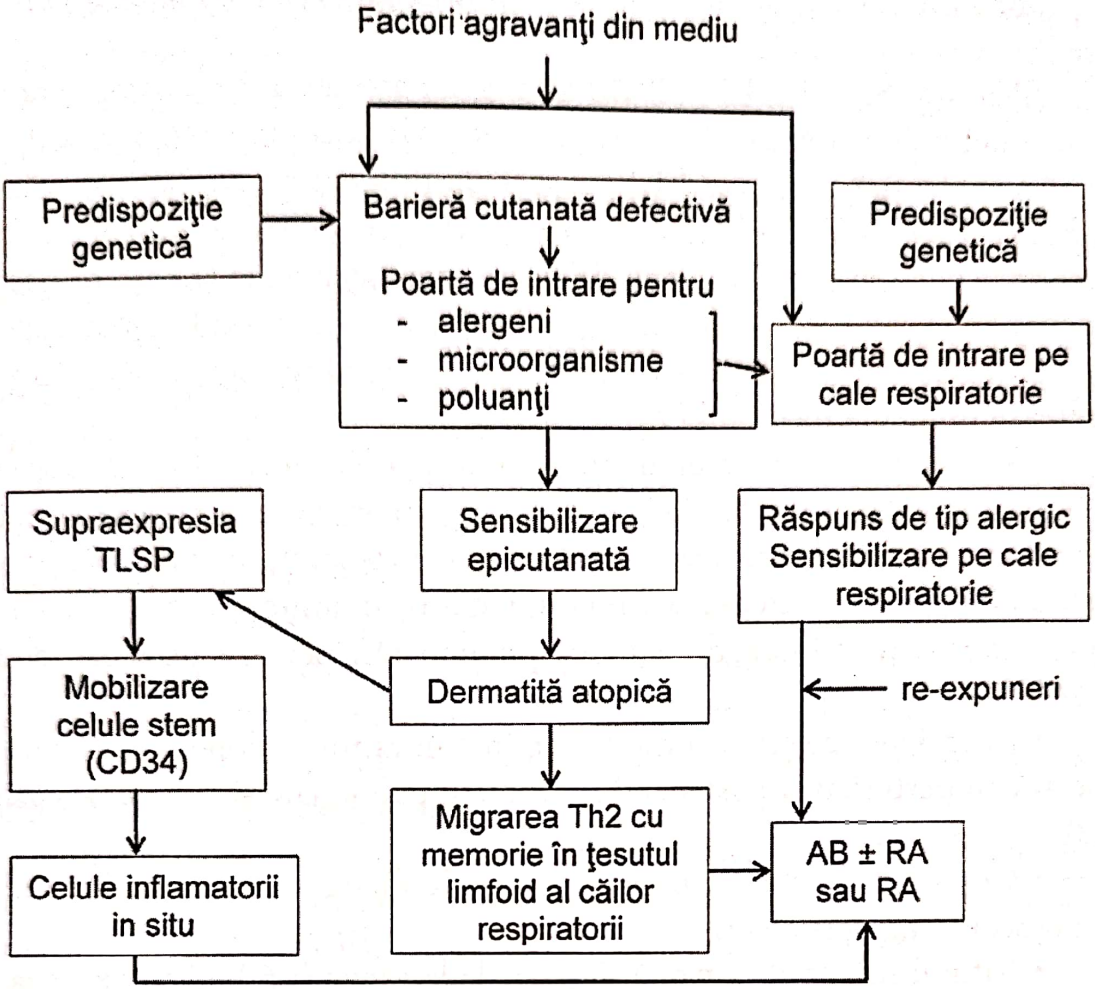


Fig. 3. Calea dual a preluării alergenilor din mediu favorizează evoluția concomitentă a DA, AB și/sau RA. Debutul precoce al DA o situează la debutul „maratonului alergic"

Limfopoetina timică stromală eliberată de epitelii lezate (respirator, cutanat) este un mediator important, agravant, al AB asociat cu RA și DA (96).

Investigații

Elemente de explorare a funcției pulmonare

Funcția pulmonară este programată genetic și influențată precoce de un complex de factori pre și post-natali:

• Scanările genomice la adulți au identificat polimorfisme asociate cu modificări ale parametrilor funcționali respiratori care pot fi regăsite la copii lor ca variante individuale sau combinate cu scorul de risc genetic. S-a dovedit că predispoziția atopică, expunerile pre și postnatale la fumat, vârsta gestațională și greutatea la naștere, acționând prin mecanisme epigenetice influențează nivelul de asociere a variantelor genetice ale funcției pulmonare a părinților cu cele ale copiilor. Genele de risc, exprimate de țesutul pulmo-

Scanned with OKEN Scanner

nar, sunt implicate în creșterea plămânului, în procese inflamatorii pulmonare și în cele reparatorii (97).

Shagiwal S.S. și colab. (2018) au evaluat asocierea variantelor genetice ale funcției pulmonare la părinți și prezența AB la copii lor în vârstă de 10 ani. Au evidențiat asocierea FEV_1 – scor de risc genetic cu valorile scăzute ale FEV_1, FEV_1/FVC și FEF_{25-75} (corelate cu alele de risc adițional). Expunerea prenatală/postnatală la fum de țigară, greutatea mică la naștere, atopia maternă au aprofundat aceste modificări spirometrice. Scorul de risc genetic nu a fost semnificativ corelat cu prezența AB la vârsta de 10 ani, ceea ce sugerează influența mediului (98).

• Vârsta gestațională: prematurii născuți la 33-34 săptămâni de gestație (nu și cei la 35-36 săptămâni) au funcția pulmonară scăzută până la vârsta de 8-9 ani. Deficitul este mai accentuat la cei cu vârsta gestațională 25-32 săptămâni care se corectează la 14-17 ani, dar în anumite situații (intervenția unor factori care tulbură dezvoltarea pulmonară), persistă până la adultul tânăr (99).

• Întârzierea creșterii intrauterine în trimestrul al doilea de sarcină se asociază cu perturbarea post-natală a creșterii pulmonare și risc de wheezing (100).

• Copiii cu funcția pulmonară redusă la vârsta de 1 lună sunt predispuși la wheezing persistent.

• Ritmul scăzut al dezvoltării generale la vârsta 0-6 luni se asociază cu reducerea ulterioară a funcției pulmonare și creșterea riscului de astm bronșic.

• Debutul wheezing-ului după vârsta de 18 luni și persistența sa se asociază cu anomalii ale spirogramei la vârsta de adolescent.

• Perioada de sugar este vulnerabilă la expuneri care produc reducerea funcției pulmonare, uneori persistentă până la 8-9 ani: infecțiile, absența laptelui de mamă, particule inhalate din mediul poluat, endotoxine de interior etc. (101).

Plămânul se dezvoltă de-a lungul copilăriei, atinge nivelul considerat normal la vârsta de adult tânăr și începe un declin după vârsta de 25-35 ani.

În AB pierderea funcției pulmonare și HRB sunt rezultatul direct al inflamației și remodelării (procese care se întrețin reciproc), afectează căile respiratorii proximale și periferice și se pot agrava prin stimuli independenți.

La copil percepția și comunicarea redusă a dificultăților respiratorii, ca și apariția tardivă (în obstrucție avansată) a semnelor fizice ale AB, fac necesară testarea funcției pulmonare.

Spirometria (62,102,103) certifică diagnosticul de AB prin:

- aprecierea obiectivă a gradului de limitare a fluxului de aer.

Scanned with OKEN Scanner

- evidențiază reversibilitatea acestei limitări, chiar și numai parțială în AB cu vechime și sever.

- evidențiază variabilitatea mare a debitelor ventilatorii, determinate în dinamică, aspect care constituie o dovadă indirectă a HRB.

- permite aprecierea obiectivă a eficienței tratamentului.

- reprezintă un element major de apreciere a severității episoadelor acute și a gravității bolii astmatice în ansamblul evoluției sale.

Probele funcționale respiratorii sunt indicate în suspiciunea de AB, asistarea tratamentului, cuantificarea răspunsului la probe de provocare prin alergeni inhalați, substanțe chimice sau expunerea la efort.

Vârsta cea mai mică pentru practicarea corectă a spirometriei, după aprecierile diferiților autori, este de 4-6 sau 7 ani în funcție de dezvoltarea psiho-motorie a bolnavului.

Componentele spirogramei:

• FVC (forced vital capacity) reprezintă diferența dintre capacitatea pulmonară totală și volumul rezidual. Se obține prin înregistrarea volumului de aer (litri) expirat maximal (6 secunde) după un inspir maximal; valoarea este corelată cu talia, sexul, etnia.

• SVC (slow vital capacity) măsoară capacitatea vitală lentă, adică volumul expirat lent, maximal, după inspir maximal. În obstrucție SVC devine mai mare decât FVC deoarece în FVC căile respiratorii se închid mai devreme.

• FEV_1 (forced expiratory volume during the first second of exhalation) este volumul expirat forțat în prima secundă a FVC. Această zonă a curbei depinde de dimensiunile medii ale căilor respiratorii mari. Pentru o apreciere corectă se practică trei măsurători. În condițiile unei colaborări bune cu bolnavul diferențele între valorile obținute nu trebuie să depășească 5%; se ia în considerație valoarea cea mai mare. Valoarea normală este > 85% din FVC. Valoarea scăzută (< 80%) este un indicator important al severității AB; determinarea în dinamică evidențiază gradul de răspuns la tratamentul specific.

• Raportul FEV_1/FVC în condiții normale este > 85%. Scăderea raportului (de exemplu < 65%) indică existența insuficienței respiratorii de tip obstructiv; scăderea FVC cu menținerea FEV_1 normal indică o insuficiență respiratorie restrictivă.

• $FEF_{25-75\%}$ (forced expiratory flow from 25 to 75% of FVC) reprezintă fluxul respirator forțat de la nivelul 25% la 75% din FVC (porțiunea medie a FVC); reflectă valoarea fluxului de aer din căile respiratorii mici și medii.

Scanned with OKEN Scanner

• Curba flux-volum se obține prin înregistrarea grafică a inspirului maximal urmat de expir maximal, obținându-se o buclă sugestivă pentru perturbarea funcției pulmonare (Fig. 4).

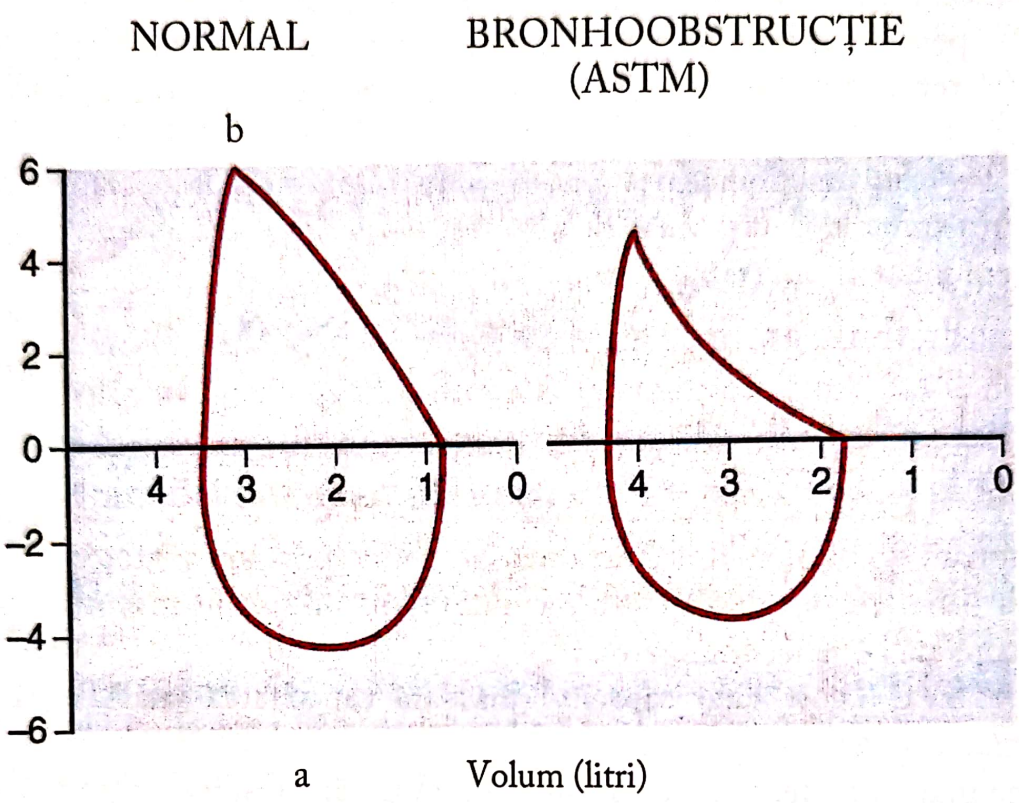


Fig. 4. Bronhoconstricția din AB modifică bucla flux-volum

Legenda: pe axa Y sunt înscrise curbele inspirului maximal și ale expirului maximal în litri/sec.; volumul absolut al plămânului (litri) este marcat pe axa X. Cele două curbe ale inspirului (a) și expirului (b) unite la nivelul axei X conturează bucla flux-volum. Punctul maximal al inspirului este punctul 0 pe partea stângă a buclei, iar punctul maximal al expirului este punctul 0 pe partea dreaptă a curbei. Hiperinflația pulmonară (secundară obstrucției) care însoțește pierderea controlului AB este anunțată de deplasarea punctului maximal al expirului și scăderea ratei fluxului expirator ilustrată de aspectul concav al curbei expirului maximal. Porțiunea inspiratorie a buclei se modifică în formele severe ale obstrucției (Wenzel S.E., Larsen G.L. 1996 – preluat din 103).

• PEF (peak expiratory flow) reprezintă fluxul maximal de aer obținut într-un expir forțat și reflectă starea căilor respiratorii mari. Dispozitivele de măsurare, utilizabile la domiciliu, furnizează valori orientative pentru monitorizarea tratamentului și contribuie la depistarea unei pierderi a controlului. Nu sunt utile diagnosticului de AB. Rezultatele se raportează la valorile maxime obținute de bolnav în afara exacerbării. Determinările zilnice (dimi-

Scanned with OKEN Scanner

neața și seara) sunt înregistrate pe un grafic care însoțește dispozitivul de măsurare. Creșterea diferențelor între valorile matinale și cele vesperale, ca și a celor de la o zi la alta (variabilitatea PEF), este sugestivă pentru pierderea controlului bolii. Într-o exacerbare indusă viral variabilitatea zilnică a PEF se menține dincolo de normalizarea aparentă a tabloului clinic.

Măsurarea standard (spirometria) a fluxului de aer în căile respiratorii și a volumului pulmonar în timpul manevrelor de expir forțat nu poate asigura diagnosticul de AB deoarece există și alte cauze de perturbare a acestor parametri; pentru precizarea diagnosticului AB se asociază (104):

• Testarea răspunsului la bronhodilatator (beta-agonist) inhalat, care este mai evident la astmatici decât la non-astmatici. Creșterea $FEV_1 \geq 12\%$ din valoarea prezisă sau > 200 ml, pledează pentru diagnosticul de AB.

• Teste de provocare a HRB (deoarece majoritatea copiilor cu AB au funcția pulmonară normală inter-episodic):

- inhalare de metacolină, manitol, aer rece, aer uscat; gradul de răspuns prin modificarea parametrilor spirometriei este sugestiv pentru existența inflamației în căile respiratorii și pentru severitatea bolii. Aceste teste se desfășoară în servicii specializate.

- teste la efort:

= prin exerciții aerobice sau alergare 6-8 minute; la copilul astmatic FEV_1 scade > 15% în timpul sau la sfârșitul exercițiului. Testul are aplicabilitate în practica generală.

= testul standardizat la efort pe bandă de alergare, cu aplicabilitate în practica curentă propus de Societatea Toracică Americană, recomandă 4-6 minute de exercițiu până la 80-90% din frecvența cardiacă maximă previzionată, durata totală a testului 6-8 minute (105).

În timpul efortului pierderea de apă de la nivelul căilor respiratorii reprezintă stimulul care produce bronhoconstricția. Eliberarea mediatorilor bronhoconstrictori (histamina și cisteinil-leucotrienele) este datorată efectului termic al circulației aerului (cald/rece) și efectului osmotic al deshidratării. Testul este indicat pentru diagnosticul bronhospasmului indus de efort (mecanism IgE sau non-IgE) și monitorizarea tratamentului anti-astmatic.

Contraindicațiile testului standardizat la efort sunt: afecțiunile cardiace instabile, invalidități de natură ortopedică, $FEV_1 < 10\%$ din valoarea normală previzionată în spirometria bazală.

Pregătirea bolnavului constă în: haine și încălțăminte comode, consumul unei mese ușoare și să nu fi efectuat un efort fizic intens înainte cu 4 ore (se poate instala o perioadă refractară cu rezultate fals pozitive).

Scanned with OKEN Scanner

Protocolul testului constă în asigurarea respirației bucale prin atașarea unui clips nazal, conectarea la un senzor de măsurare a frecvenței cardiace, temperatura aerului ambiental între 20-25^0 și umiditatea sub 50%. Durata testului este de 6 minute sub vârsta de 12 ani și 8 minute peste această vârstă.

Testul începe cu o viteză de alergare redusă care crește treptat, în 2-3 minute, până când frecvența cardiacă ajunge la 80-90% din valoarea maximă previzionată (calculată după formula 220-vârsta în ani); la acest plafon al frecvenței cardiace efortul se menține cel puțin 4 minute. Proba de efort poate declanșa o exacerbare severă; în timpul testului se asigură medicamente bronhodilatatoare și dispozitiv pentru nebulizare, senzor pentru pulsoximetrie și oxigen. Spirometria se efectuează înaintea începerii testului și la 5, 10, 15, 20 și 30 minute după efort. Bronhoconstricția indusă de efort apare, în mod obișnuit, după oprirea activității fizice și se remite în aproximativ 30-60 minute.

Testul se consideră pozitiv dacă FEV_1 scade cu minim 10% față de valoarea bazală. De fapt, orice scădere a FEV_1 se poate considera pozitivă deoarece la subiecții normali, după efort, FEV_1 crește. Rezultatele fals pozitive pot apare în disfuncția corzilor vocale și când există o mișcare posterioară anormală a regiunii aritenoide.

Dacă FEV_1 nu se corectează după terminarea testului se administrează beta-agonist înaintea plecării din laborator.

Anomalii ale funcției pulmonare în AB (62):

- Modificări posibile ale spirogramei efectuată în condiții de repaos:
  - valori reduse ale FEV_1, cu procentaj redus din valoarea martorilor normali
  - raport $FEV_1/FVC < 80$
  - răspuns la beta-agonist inhalat prin creșterea $FEV_1 \geq 12\%$ (≥ 200 ml)
- Agravarea $FEV_1 \geq 15\%$ după (sau în timpul probei de efort)
- Variații matinale și vesperale, în aceeași zi sau în mai multe zile consecutiv, ale FEV_1 sau $PEF \geq 20\%$.
- Influența fenotipului clinico-evolutiv:
  - în AB intermitent funcția pulmonară este normală sau aproape normală, în afara exacerbărilor.
  - în AB persistent inflamația cronică însoțită de apariția și progresia remodelării căilor aeriene provoacă declinul funcției pulmonare, reduce nivelul reversibilității spontane și sub tratament bronhodilatator. Introducerea precoce a tratamentului cu CSI, în AB persistent ușor ameliorează parametrii spirogramei și întârzie evoluția spre remodelare a căilor respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

Prevenția, numai parțială, a declinului funcției pulmonare sub tratament cronic anti-inflamator (conform ghidurilor) a sugerat contribuția patogenetică agresivă a unor relee ale inflamației și remodelării, pentru care se asociază tratamente biologice (în pas cu descifrările patogenetice), limitate de vârstă la copii (106).

Determinarea gazelor respiratorii

Hipoxemia este cea mai sugestivă anomalie care însoțește obstrucția căilor respiratorii la orice nivel, cu orice grad de severitate, indiferent de vârstă. Corelația dintre valorile FEV_1 și presiunea oxigenului arterial este aproape lineară la toți bolnavii simptomatici. În funcție de severitatea AB, valorile medii ale PaO_2 (mm.Hg.) au fost: 82,8 (FEV_1 50-80%), 71,3 (FEV_1 26-50%) și 63,1 (FEV_1 25%) (McFadden E.R. și Lyons H.A. 1968 citați de 103). Copiii cu percepție redusă a obstrucției căilor respiratorii au risc de exacerbări foarte severe sau fatale.

Oximetrul (accesibil la toate nivelele de îngrijire a bolnavilor) oferă informații asupra saturației sângelui în oxigen anunțând și desaturările ușoare sau moderate neînsoțite de semnele clinice ale hipoxiei. Saturația în oxigen cu valoarea de 91% s-a dovedit granița între prognostic favorabil și defavorabil în exacerbarea AB (107).

Markeri ai inflamației din aerul expirat

Măsurarea monoxidului nitric (NO) expirat este o metodă non invazivă și instantanee, aplicabilă în practica curentă.

Activarea genei NOS-2 în celulele epiteliului respirator, în condițiile unei inflamații, se însoțește de creșterea valorii NO în aerul expirat. La astmatici valoarea crescută a NO provine din compartimentul bronșic; valoarea din compartimentul alveolar este normală. Creșterea NO în aerul expirat nu este specifică diagnosticului de AB (poate însoți și o inflamație de altă natură). Valoarea NO în aerul expirat nu este predictivă pentru apariția exacerbării sau pentru aprecierea evoluției AB (108). Absența scăderii valorii NO sub corticoterapie poate indica lipsa de corectitudine în tratament sau prezența unei corticorezistențe.

Dovezi recente susțin utilitatea măsurării fracționate a concentrației NO expirat (FENO) în detectarea inflamației eozinofilice, determinarea răspunsului la CSI, ajustarea dozelor CSI în timpul tratamentului cronic de control, ca și pentru depistarea non aderenței mascate pentru tratament (4).

În astmul atopic nivelul FENO este mai mare decât în cel non atopic, aspect sugerat de creșterea valorilor în sezonul polenurilor la cei sensibilizați la polen, sau în exacerbările sezoniere la cei cu alergii perene. Infecțiile respiratorii, mai ales la cei expuși fumului de țigară, exagerează valorile

Scanned with OKEN Scanner

FENO, care rămân crescute și după vindecarea infecției (superioare celor a nefumătorilor).

Măsurarea mediatorilor nevolatili în condensatul aerului expirat conservat la minus 20^0 și analizat prin cromatografie, extracție spectrofotometrică sau prin metodă imunologică. Compușii chimici izolați reflectă prezența inflamației și a stresului oxidativ.

Condensatul recoltat de la astmatici conține leucotriene (B4, C4, E4), peroxid de hidrogen, nitrotirozină, 8-isoprostan. Aceste dozări aduc date suplimentare celor obținute prin determinare FENO (109). Chen L.C. și colab. (2018) au obținut diferențe semnificative ale valorilor LTB4, E4, LXA4 și PGE2 obținute la copii (5-12 ani) cu AB și martori sănătoși de aceeași vârstă. Combinația valori crescute LTB4 și LXA4 cu creșteri FeNo și scăderi FEV_1 a avut o semnificație statistică înaltă pentru diagnosticul de AB (110).

Examenul sputei induse și al lichidului obținut prin lavaj bronho-alveolar

Examenul microscopic al sputei induse obținută după aerosolizarea unei soluții saline hipertone, evidențiază tipul eozinofilic sau neutrofilic al inflamației. Numărul de eozinofile din spută se corelează mai bine cu cel din lavajul bronho-alveolar decât cu cel din biopsia bronșică, aspect datorat traficului diferit al celulelor inflamatorii în căile respiratorii față de cel din țesut. Rezultatul depinde și de nivelul acumulării celulelor inflamatorii în lumen în perioada premergătoare recoltării. Numărul eozinofilelor în spută este mai specific pentru diagnosticul AB comparativ cu cel din sânge, sau cu valoarea serică a proteinei cationice a eozinofilului (PCEo)(111).

În lichidul de lavaj bronho-alveolar prezența celulelor alveolare, a eozinofilelor și macrofagelor alveolare s-a asociat cu astmul alergic, mai ales la vârstă mică; neutrofilele alveolare sunt prezente în AB sever, corelate cu vechimea bolii.

Markeri ai inflamației în sângele periferic (112)

Numărul de eozinofile circulante (patologic > 400/mmc.) și valoarea serică a PCEo sunt orientative privind caracterul eozinofilic al inflamației. Acești markeri sunt mai fideli diagnosticului de AB alergic prin creșterile determinate de expunerile la alergen sau de probele de provocare și de scăderile după tratament anti-inflamator.

Corelația PCEo cu numărul Eo din țesut însoțește și alte boli pulmonare (inclusiv fibroza chistică), mai ales la fumători.

Sensibilitatea valorii PCEo ca marker de diagnostic și evoluție a AB este mai mare decât cea a numărului de Eo circulante, dar mai mică decât a numărului de Eo în spută (113).

Scanned with OKEN Scanner

Alți biomarkeri din sânge propuși pentru evaluarea gradului de activitate al bolii sunt: valoarea serică a IgE totale și specifice, a unor mediatori și a receptorilor lor (exemplu receptorul solubil al Il-2), peroxidaza Eo.

Markeri urinari care răspund la tratamentul cronic de control al bolii și pot contribui la monitorizare sunt: peroxidaza eozinofilului și metaboliți ai eicosanoidelor (leucotriena E4 sau $9\alpha11\beta PGF_2$). Deși valoarea lor este controversată, faptul că răspund la intervenții terapeutice îi desemnează ca factori de control al tratamentului pe termen lung (114).

Bronhoscopia și biopsia endobronșică sunt metode invazive dar mai precise pentru evidențierea celularității inflamației, a gradului de fibroză epitelială și a altor modificări aparținând inflamației active și/sau a remodelării. Datele furnizate de biopsia endobronșică sugerează fenotipul inflamator al AB; rezultatele sunt influențate de vechimea bolii (inflamația fiind un proces dinamic) și tratamentele aplicate anterior.

Interpretarea rezultatelor în context clinic a evidențiat o corelație redusă atât între numărul de Eo din țesut și FEV_1 cât și a gradului de fibroză cu HRB și cu variabilitatea PEF (115).

Explorări alergologice (vezi capitolul Diagnosticul bolilor alergice).

Studii de farmacogenetică

Sunt necesare în cazul controlului deficitar al AB prin tratamentul comun. Eșecul terapeutic poate fi determinat de polimorfism al genelor receptorilor pentru medicamente: beta-adrenergice, glucocorticosteroizi, muscarinic M_2, histaminici (cu precădere H_1 și al promoterului 5-lipooxigenazei). Se pot asocia și alte polimorfisme genice ale reglatorilor reactivității bronșice (cauză de HRB), ale genelor implicate în reglarea metabolismului oxidativ sau a celor care reduc metabolizarea poluanților etc.

Studiile de farmacogenetică sunt importante pentru evaluarea individualizată a potențialului de răspuns AB la tratamentul comun și recomandarea, „la timp", a tratamentelor biologice (116).

Investigații necesare evaluării severității exacerbării și elaborării protocolului terapeutic:

- Markeri ai gradului de hemoconcentrație (deshidratare prin polipnee și scăderea aportului de lichide): hemoglobina, hematocrit, proteinemie.
- Ionograma sanghină și urinară.
- Electrocardiograma: semne de cord pulmonar acut, tulburări de ritm și conducere, tulburări de repolarizare.
- Electroencefalograma poate evidenția suferință cerebrală globală în hipoxia severă.
- Examenul fundului de ochi pentru decelarea semnelor de edem cerebral acut datorat hipoxiei și/sau hipercapniei.

Scanned with OKEN Scanner

Investigații necesare diagnosticului diferențial:

- Explorarea infecției bacteriene sau virale.
- Examen radiologic pulmonar și intradermoreacția la tuberculină.
- Bronhoscopie, bronhografie.
- Explorarea refluxului gastro-esofagian: tranzit baritat esofagian în Trendelenburg, pH-metrie esofagiană, manometria sfincterului esofagian inferior, esofagoscopie etc.
- Explorări orientative pentru diagnostic diferențial cu fibroza chistică (testul transpirației, testarea funcției pancreasului exocrin).
- Determinarea alfa-1-antitripsinei.
- Explorări cardiovasculare aprofundate.
- Tomografie computerizată toracică.

Fenotipuri și endotipuri de AB

AB este boală heterogenă. Diferitele mecanisme etiopatogenetice se pot exprima clinic asemănător dar cu particularități clinico-evolutive, diferențe în paleta de triggeri, în răspunsul la tratament și prognostice, conturându-se *fenotipuri de AB*; sunt utilizate datele observaționale fără relație directă cu verigile patogenetice subiacente (4,117).

Fenotipuri clinice în funcție de: vârstă, sex, rasă, debut precoce/tardiv, astmul fumătorilor, astm premenstrual, astm indus de efort, astm profesional, astm asociat cu atopie, alergie alimentară (AE), reflux gastro-esofagian (RGE), rinită, rino-sinuzită, obezitate (Ob), sensibilizare la aspirină.

Fenotipuri inflamatoare:

= în funcție de celularitatea inflamației: *eozinofilic alergic* având ca efector central LTh2, valori crescute ale IgE și corticosensibilitate (frecvent la copil) și fenotipurile *neutrofilic, pauci-granulocitar și mixt*, dependente de mecanisme non-IgE, cu LTh2 scăzut, IgE normal, corticosensibilitate variabilă sau corticorezistență.

= în funcție de dominația unor elemente ale remodelării: *hiperplazia celulelor Goblet și producerea de mucus, hiperplazia fibrei musculare netede, îngroșarea căilor aeriene mici, modificări alveolare și scăderea elastinei.*

Fenotipuri conturate de modificarea funcției pulmonare: *FEV1 scăzut* dar reversibil, *obstrucție fixă* a căilor aeriene, *colaps evident al căilor aeriene* și *declinul rapid al funcției pulmonare.*

Fenotipuri corelate cu răspunsul la tratament: sensibilitate la *CSI, sensibilitate la steroizi orali, răspuns la antagoniști ai leucotrienelor, toxicitate la BASD și BALD, răspuns favorabil/nefavorabil la anti-IgE.*

Fenotipuri corelate cu prognosticul:

= fenotipuri în funcție de *riscul vital*: astmul benign, astmul instabil, astmul aproape fatal.

Scanned with OKEN Scanner

= fenotipuri corelate cu *prognosticul îndepărtat*: astmul cu exacerbări frecvente, astmul cu remisiuni/recăderi, astmul care dobândeşte BPOC.

Fahy J.V. (2010) a conturat 8 fenotipuri: atopic şi non-atopic, wheezing pre-astmatic, astm cu predominanţa mediatorilor pro-inflamatori, astm indus de aspirină, astm indus de efort, astm cu exacerbări severe, astm sever (netratat, dificil de tratat, rezistent la tratament) (118).

Un fenotip de AB se divizează în subtipuri sau endotipuri ca rezultat al intervenţiilor mecanismelor celulare, moleculare, genetice şi a reactivităţii celulelor structurale. Descifrarea endotipului se obţine prin determinarea unor biomarkeri din secreţii, sânge, explorări imuno-histochimice pe ţesutul recoltat prin biopsie, scanări genomice, totul contribuind la individualizarea tratamentului şi evaluarea prognostică (2).

Fenotiparea şi endotiparea AB la copil

AB alergic (atopic) frecvent precedat sau acompaniat de AA, dermatita atopică (DA), RA, având ca triggeri alergenii (aeroalergeni, alimentari) şi alţi triggeri nespecifici, care declanşează o inflamaţie cu mecanism LTh2, agravată de expuneri repetate la alergenii specifici (4).

Infiltratul inflamator din mucoasa căilor respiratorii este format din eozinofile, celule CD4+, mastocite; sunt prezenţi receptori cu afinitate înaltă pentru IgE pe celulele inflamatoare. În timp şi în grade variabile se asociază leziuni epiteliale, hiperplazia celulelor Goblet, îngroşarea membranei bazale reticulare, hipertrofia muşchiului neted.

Biomarkerii specifici din spută (vezi subcapitolul Investigaţii), din lichidul de lavaj bronho-alveolar sau din ţesutul recoltat prin biopsie (obţinuţi cu dificultate la copil), au valoare pentru încadrarea într-un endotip. Exemplificări: Il-5 este prezentă dacă şi eozinofilul este prezent, nivelul Il-4 creşte în prezenţa alergenului specific sensibilizant introdus prin proba de provocare. Alte molecule martore ale mecanismului alergic: Il-9, Il-13, periostin, CCR8, receptorii H4, TSLP, TARC, Il-25, Il-31, Il-33 etc. (4,117).

Scanarea genomică a identificat gene comune tuturor copiilor cu AB alergic, dar şi polimorfisme care aparţin anumitor endotipuri ca de exemplu polimorfismul genei filaggrinei (fenotip care asociază DA), polimorfism al ORMDL3 etc. Descifrarea determinismului genetic contribuie la descifrarea heterogenităţii, a clasificării şi mecanimsmelor patogenetice ale AB cu importanţă deosebită în evaluarea răspunsului la tratament; exemplificare: polimorfismul receptorului Il-4 şi activitatea dominantă Il-4/Il-13 (endotip particular al AB alergic) determină o evoluţie dificil de controlat prin tratamentul comun, necesitând tratament biologic (117).

Scanned with OKEN Scanner

Date necesare diagnosticului, accesibile în practica curentă, se obțin prin testarea cutanată cu alergeni, determinarea IgE serice totale, IgE serice specifice alergenilor, eozinofilia în sânge periferic, spută indusă și/sau aspirat traheobronșic.

Rămân neclarități patogenetice privind persistența și progresia inflamației în afara expunerii la alergeni. Sunt în obiectivul cercetărilor ineficiența LT reglator și/sau posibila evoluție independentă a remodelării necorelată cu inflamația eozinofilică.

AB alergic la copil este majoritar cortico-sensibil și evoluează cu remisiuni și recăderi.

AB intrinsec (non-atopic) afectează aproape jumătate dintre copiii cu AB. Poate debuta precoce, asociat frecvent cu infecții respiratorii recidivante și expunere la fum de țigară. Evoluează clinic mai puțin sever decât la adult, dar la adolescent poate asocia sinuzită cronică, polipoză nazală, sensibilizare la aspirină.

Prezintă numeroase similarități cu AB alergic eozinofilic. În lichidul de lavaj bronșic au valori crescute Il-12 și IFNγ; nu este crescut Il-4, iar limfocitele T exprimă markeri de activare cronică (probabil prin intervenția unui Ag endogen.

Au fost enunțate câteva ipoteze patogenetice:

- intervenția unui mecanism IgE local.
- întreținerea inflamației prin degranulare excesivă mastocitară.
- apariția unor mecanisme imune autoreactive.

Riscul genetic a fost corelat cu variante homozigote ale MMP-9.

Nu a fost validat încă un profil fidel de biomarkeri.

AB neutrofilic (non-eozinofilic) caracterizat prin inflamație neutrofilică (atestată de prezența neutrofilelor în spută); incidența este necunoscută la copii.

Patogenetic poate reprezenta trecerea unui fenotip eozinofilic în cel neutrofilic prin agravare (ca treaptă superioară de severitate); nu este încă exclusă nici ipoteza evoluției ca fenotip izolat. La copil este foarte probabil impactul intervenția unor colonizări sau infecții. Bacterii, virusuri sau componente din dietă pot interveni prin: activarea sistemului imun înnăscut, în principal neutrofilele (crescându-le și durata de viață), reducerea activității deacetilazei 2 a histonelor, activarea Th17 (119,120).

Procesul de remodelare a căilor respiratorii debutează în copilărie și este asemănător celui din inflamația eozinofilică (îngroșarea membranei bazale, pierderi epiteliale, angiogeneză, expresie crescută a Il-4, Il-5 și scăzută a receptorului II al TGFβ în țesut). Aceste modificări se reflectă prin

Scanned with OKEN Scanner

limitarea fixă a fluxului de aer, scăderea HRB indusă de manitol, nivel scăzut al FeNO.

A fost stabilit un profil de bio-markeri de activare a neutrofilului, sugestiv pentru acest tip de inflamație.

Răspunsul la corticosteroizi este redus dar posibil; se poate obține un răspuns favorabil prin asocierea de macrolide și anti-oxidanți.

Fenotip AB intolerant la aspirină (vezi capitolul Reacții de hipersensibilitate la medicamente).

Endotipuri AB conturate de răspunsul la medicamente.

• Răspunsul la beta-2-agoniști este individualizat, dependent de starea receptorului beta-2-adrenergic. Au fost identificate:

- haplotip cu expresie crescută a proteinelor de pe suprafața receptorului asigură un răspuns bronhodilatator bun, în condițiile administrării intermitente de beta-2-agonist.

- haplotip la care administrarea cronică a medicamentului beta-2-agonist scade expresia proteinelor receptorului și se însoțește de reducerea efectului bronodilatator.

- haplotip care combină o expresie puternică a proteinelor de suprafață a receptorului beta-2-agonist având risc redus de scădere a acestora.

- endotip AB caracterizat prin hipertrofie a fibrei musculare netede și răspuns scăzut la beta-2-agonist. Particularitatea intrinsecă a fibrei constă în activarea unui sistem enzimatic intra-celular distructiv care degradează AMPc (efectorul bronhodilatației).

• Răspunsul la CSI este favorabil în AB alergic eozinofilic și în boala respiratorie exacerbată de aspirină (care necesită mai frecvent corticosteroizi admnistrați sistemic) și mai redus în AB non atopic (intrinsec) ca și în AB neutrofilic. În fenotipurile cu răspuns redus intervin polimorfisme ale unor gene modulatoare (TSLP, SERPINE1, gena transcripțională 1-varianta funcțională indusă de corticosteroizi).

• Răspunsul la tratamente biologice este orientat de endotip (121):

- anti-IgE este recomandat în AB sever, AB necontrolat, AB cu exacerbări frecvente și preventiv la copil în AB cu exacerbări induse viral.

- anti Il-5, orientat prin prezența eozinofilelor în spută (mai mult de 3%), este recomandat în AB eozinofilic refractar.

- anti Il-13, orientat de valoarea periostinei serice, este recomandat în AB alergic cu activare a Il-13.

- anti TNFα este recomandat în AB sever refractar la corticosteroizi asociat cu supra-reglarea TNFα. Markeri utili sunt valorile crescute ale TNFα în lichidul de lavaj bronho-alveolar și în țesutul recoltat prin biopsie bronșică.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL LA COPII PESTE VÂRSTA DE 6 ANI ȘI ADOLESCENTI

Numeroase boli respiratorii pot prezenta semne și simptome asemănătoare AB, predominant tuse și wheezing (59,62,122).

Boli ale tractului respirator superior: rinită alergică, rinite cronice non-alergice, sinuzite, hipertrofia vegetațiilor adenoide și amigdalelor, dischinezia ciliară primară. Patologia tractului respirator superior se exprimă prin simptome caracteristice: strănut, obstrucție nazală episodică sau cronică, prezența unui treneu mucos sau muco-purulent pe peretele posterior al faringelui, cefalee, otalgie sau otită medie recidivantă/cronică. Frecvent copilul nu relatează fidel simptomele specifice acestei boli. Această patologie se manifestă frecvent prin tuse cronică cu agravări însoțită de secreții fără modificări ascultatorii pulmonare.

Aspirația de corp străin se caracterizează prin debutul brusc tusei și wheezing-ului la un copil anterior sănătos; ascultația pulmonară este asimetrică, predominant la baza dreaptă, datorită acestei localizări frecvente a corpului străin. La copilul cu disfuncție cronică a deglutiției (boli neurologice) aspirația cronică de alimente sau a conținutului gastric refluxat se însoțește de tuse cronică, respirație barbotată, raluri subcrepitante și roncusuri difuze.

Patologie laringiană și traheo-bronșică: laringo-traheomalacie (posibilă la copilul mic), laringo-traheo-bronșite (în infecția cu pertusis tusea este ușor de confundat cu cea „echivalentă de astm"), inel/stenoză sau chist laringian, paralizie de corzi vocale. Disfuncția corzilor vocale care constă în mișcări paradoxale ale corzilor vocale normale anatomic; simptomele constau în wheezing inspirator cu debut brutal care determină prezentare în serviciul de urgență dar fluxul expirator este normal, hipoxemia rară și simptomele cedează brusc.

Compresiuni pe căile respiratorii prin inel vascular sau tumori; simptomele respiratorii (tuse, wheezing) sunt cronice cu agravare progresivă.

Bronșite cronice prin expunere la mediu cu fum de țigară și/sau alți poluanți, caracterizate prin tuse cronică, hipersecreție bronșică, ascultație pulmonară persistentă, difuză (sibilante, ronflante), istoric sugestiv.

Boli ale tractului respirator inferior:

- dsplazia bronhopulmonară (suferință cronică pulmonară la un fost prematur)

- bronșiolitele virale recidivante, întrețin o inflamație simptomatică făcând dificilă diferențierea de astm indus viral sau astm alergic exacerbate

Scanned with OKEN Scanner

de infecția virală. Debutează frecvent cu febră, tuse seacă, semne locale și/sau generale de „răceală" care preced apariția sibilanței. Răspunsul la medicamentele bronhodilatatoare și CSI este parțial sau absent; simptomul wheezing în acest caz are o evoluție mai îndelungată decât cel din exacerbarea alergică astmatică.

- bronșiectaziile caracterizate de tusea cronică, expectorație mucopurulentă abundentă, agravări prin numeroase infecții, plămân încărcat, simptome generale specifice. Cauze de bronșiectazie: fibroza chistică, deficite imune, aspergiloza bronho-pulmonară alergică, sindromul de aspirație cronică, bronșiectazia congenitală.

- deficitul de alfa-1-antitripsină se manifestă prin scurtarea respirației și istoric familial de emfizem cu debut precoce.

- boli pulmonare în care tusea ± dispneea se asociază cu alte semne și simptome clinice specifice ale aparatului respirator, sau generale: pneumonii interstițiale, vasculite pulmonare, eozinofilia pulmonară, hemosideroza pulmonară, tuberculoza.

Alte cauze:

- refluxul gastro-esofagian, neînsoțit de sensibilizare alergică, cu evoluție silențioasă, este cauză de patologie iritativă și/sau infecțioasă a tractului respirator superior și patologie a tractului respirator inferior. Se manifestă prin tuse cronică și/sau simptome care mimează AB: exacerbări nocturne cu tuse chinuitoare și wheezing. Asociază specific răgușeală și tuse matinală, dureri epigastrice (spontane sau la palpare), dureri și arsuri retrosternale, eructații. Asocierea AB-RGE este frecventă, 60-80% prezintă sensibilizări și alergie alimentară.

- bolile congenitale de cord pot asocia simptome respiratorii cronice, uneori edem pulmonar, la modificările ascultatorii cardiace.

- tusea cronică asociată cu medicamente: inhibitori de acetilcolinesterază, antagoniști beta-adrenergici, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

MANAGEMENTUL AB LA COPILUL PESTE VÂRSTA DE 6 ANI

Managementul pe termen lung al AB persistent are ca obiective:

- obținerea controlului simptomelor și dobândirea/menținerea unei activități normale (calitatea vieții normală, corespunzătoare vârstei).

- minimalizarea riscului de exacerbări, de limitare a fluxului de aer (reducerea/întârzierea remodelărilor prin tratament anti-inflamator susținut) în condițiile evitării efectelor secundare ale medicamentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Cu mai mult de 10 ani în urmă au fost introduse ghiduri de management bazate pe controlul bolii, care cuprind sistematizat măsuri ce vor fi aplicate la prima întâlnire cu bolnavul și ulterior la fiecare din etapele de control prestabilite. Etape orientative privind controlul evoluției AB sub tratament cronic (59,123,124):

Elaborarea diagnosticului; reevaluarea diagnosticului la bolnavul aflat sub tratament, în cazul controlului deficitar al bolii.

Bilanțul simptomelor clinice inițiale și în evoluție, explorarea funcției pulmonare, depistarea factorilor de risc (inițial și în evoluție).

Introducerea tratamentului anti-inflamator, ajustarea lui, educație, obținerea aderenței la tratament.

Inițierea și ulterior menținerea unui parteneriat medic – bolnav/familie.

↑↓

Ajustarea tratamentului la examinările de control prin amplificare sau reducere în funcție de controlul bolii: mărirea /reducerea dozelor sau asocieri de medicamente pe criterii clinice și informații furnizate de explorări (funcția pulmonară, examenul sputei).

Depistarea și reducerea factorilor de risc.

Verificarea respectării strategiilor terapeutice non-farmacologice.

↑↓

Bilanțul simptomelor.

Istoricul îndepărtat și recent de exacerbări.

Explorarea funcției pulmonare.

Obținerea de informații privind satisfacția pacientului/familiei.

Ghidurile moderne delimitează patru componente ale managementului AB (3,62,125):

- evaluarea simptomelor și monitorizarea severității bolii
- educația familiei/bolnavului pentru cunoașterea bolii, măsurile de autoîngrijire, obținerea aderenței la tratament
- identificarea și înlăturarea condițiilor care agravează evoluția (factori precipitanți și co-morbidități); măsurile imediate în exacerbări
- selecția medicamentelor tratamentului cronic și stabilirea managementului medicamentos și non-medicamentos pe termen lung.

Evaluarea simptomelor și monitorizarea severității bolii

Dozele, tipul și numărul de medicamente (antiinflamatoare, bronhodilatatoare, tratamente biologice și altele) ca și frecvența administrării sunt

Scanned with OKEN Scanner

individualizate în funcție de obținerea controlului simptomelor și evoluția funcției pulmonare constatate la reevaluări, ținând seama de vârsta bolnavului. Ghidul NHLBI, Expert Panel Report-3 (EPR-3) împarte bolnavii în 3 categorii de vârstă: 0-5 ani, 6-11 ani și ≥ 12 ani. Global Initiative for Asthma (GINA) diferențiază numai 2 categorii de vârstă, 0-5 ani și ≥ 6 ani, incluzând adolescenți și adulți (126).

Diagnosticul AB și încadrarea bolnavului într-o anumită formă clinico-evolutivă (treaptă de severitate) trebuie elaborat corect la prima întâlnire cu bolnavul din următoarele considerente:

- AB are o evoluție variabilă în timp atât ca manifestări clinice cât și a gradului de limitare a funcției pulmonare.
- tratamentele anterioare modifică parametri clinici.
- PEF și FEV_1, parametri aplicați în practica curentă, nu reflectă fidel evoluția bolii deoarece nu oferă informații privind statusul inflamator al căilor aeriene mici. Sunt necesare explorări funcționale aprofundate în servicii specializate.

Pentru clasificarea severității bolii se iau în calcul simptomele specifice zilnice (matinale, nocturne), frecvența săptămânală, lunară, interferența lor cu activitățile fizice, răspunsul la beta-agoniști și nivelul consumului acestora, valoarea parametrilor spirometrici. În funcție de aceste repere AB se clasifică în intermitent și persistent (ușor, moderat, sever) (Tabel I).

Tabel I. Clasificarea severității astmului pe grupe de vârstă

Componentele severității		Intermitent		Persistent					
				Mediu		Moderat		Sever	
		5-11 ani	≥12 ani	5-11 ani	≥12 ani	5-11 ani	≥12 ani	5-11 ani	≥12 ani
Grad de afectare	Simptome	≤2 zile/ săptămână	≤2 zile/ săptămână	>2 zile/ săptămână dar nu zilnic	>2 zile/ săptămână dar nu zilnic	Zilnic	Zilnic	Toată ziua	Toată ziua
	Treziri nocturne	0	0	1-2/lună	1-2/lună	3-4/lună	3-4/lună	>1/săpt.	>1/săpt.
	BASD pentru controlul simptomelor	≤2 zile/ săptămână	≤2 zile/ săptămână	>2 zile/ săptămână dar nu zilnic	>2 zile/ săptămână dar nu zilnic	Zilnic	Zilnic	De mai multe ori pe zi	De mai multe ori pe zi
	Interferența cu activitatea normală	Nici una	Nici una	Limitare minoră	Limitare minoră	Unele limitări	Unele limitări	Limitare extremă	Limitare extremă
	Funcția plămânului	- FEV_1 normal între exacerbări - FEV_1 > 80% - FEV_1/FVC > 85%	- FEV_1 normal între exacerbări - FEV_1 > 80% - FEV_1/FVC normal	- FEV_1 ≥ 80% - FEV_1/FVC > 80%	- FEV_1 < 80% - FEV_1/FVC normal	- FEV_1 60-80% - FEV_1/FVC 75-80%	- FEV_1 > 60% <80% - FEV_1/FVC scade 5%	- FEV_1 < 60% - FEV_1/FVC < 75%	- FEV_1 < 60% - FEV_1/FVC scade cu > 5%
Risc	Exacerbări (frecvență și severitate)	0-2/an		>2 exacerbări/an					
		Riscul relativ anual poate fi corelat cu FEV_1 Frecvența și severitatea pot varia în timp Exacerbările de orice severitate pot surveni în oricare din categoriile de severitate							

Preluat din Programul NAEaP. Expert Panel Report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services; 2007

Scanned with OKEN Scanner

Exacerbările care au necesitat administrare de corticoizi oral sau i.v., prin numărul și severitatea lor, sunt un important factor de risc pentru agravarea evoluției AB. Fiecare exacerbare are un potențial risc vital și evaluarea corectă a severității influențează opțiunea terapeutică.

Interpretarea istoricului simptomelor poate fi eronată. Anxietatea individului/familiei duce la exagerarea gravității, frecvenței simptomelor și a corelației lor cu diverși triggeri. Pe de altă parte copiii au tendința de a nega boala sau nu percep corect bronhoconstricția, ceea ce impune o interpretare aprofundată a spirometriei.

Educație cu pacientul/familia, instruiri privind autoîngrijirea.

Educația, componentă importantă a tratamentului, are ca obiectiv principal obținerea parteneriatului părinți-bolnav-medic și a aderenței necesare aplicării întregului complex de măsuri pentru obținerea controlului bolii.

O bună comunicare, esențială pentru obținerea aderenței la tratament se caracterizează prin (3):

- comportament apropiat (prietenos, vesel și atent).
- angajarea unui dialog interactiv
- empatie, încurajare, sesizarea promptă a neliniștilor.
- oferirea informațiilor adaptate la nivelul de înțelegere al bolnavului și familiei.
- sublinierea măsurilor terapeutice comune (doctor-bolnav/familie) necesare obținerii controlului bolii; oferte privind menținerea unor legături permanente.
- verificarea nivelului la care pacientul/familia au perceput informațiile diferite.

Un proces educativ eficient duce la acceptarea ideii de boală cronică și a tratamentului cronic în colaborare continuă cu medicul, acceptarea ideii de supraveghere permanentă a bolnavului, înregistrarea și prezentarea corectă a simptomelor la examinările de control, obținerea încrederii pentru o comunicare deschisă privind teama de tratament, nedumeririle în desfășurarea acestuia, îngrijorările privind prognosticul bolii.

Informarea și instruirea bolnavului/familiei cuprinde:

- *date despre boală:*
  - = existența inflamației cronice în căile aeriene, diferența dintre brohiile normale și cele afectate de astm.
  - = potențialul de evoluție cronică și circumstanțele favorizante.
  - = specificul evoluției cu agravări și remisiuni; circumstanțe care favorizează agravarea.
  - = importanța recunoașterii primelor semne ale exacerbării și a simptomelor reziduale de-a lungul aplicării tratamentului cronic.

Scanned with OKEN Scanner

= rolul medicamentelor care combat simptomele acute și a celor care controlează inflamația pe termen lung, explicarea beneficiilor și a riscului în caz de exces sau neglijare a recomandărilor medicale; semnele de recunoaștere a complicațiilor induse de medicamente.

= recunoașterea și tratamentul altor manifestări alergice asociate.

- *instruirea cu demonstrații practice și verificarea cunoștințelor obținute privind:*

= administrarea medicamentelor, respectarea tehnicilor de inhalare, a dozelor și ritmului de administrare; până la vârsta de 8 ani (uneori și peste această vârstă) copiii utilizează dispozitive pentru inhalarea medicamentului și au nevoie de ajutorul părinților.

= măsurarea PEF și modul de evaluare a rezultatului.

Se explică necesitatea și mijloacele de reducere/eliminare a factorilor care contribuie la întreținerea și agravarea AB: reducerea expunerii la alergeni și iritanți, profilactizarea infecțiilor (vaccinări, imunostimulare), recunoașterea și tratamentul co-morbidităților (infecții acute și cronice, RGE, obezitate etc.). La adolescenți se oferă sfaturi orientative privind alegerea profesiei.

Comunicarea medic-pacient se obține dificil dacă:

• diagnosticul este confuz: bronșită astmatiformă, wheezing post-bronșiolitic, boală reactivă a căilor respiratorii, boală prin hiper-reactivitatea căilor respiratorii.

• limbajul folosit în educație conține multipli termeni din limbajul medical.

• există influența neavenită a personalului ajutător needucat.

• nivelul de pregătire generală pentru sănătate al populației este redus.

Programele de educație trebuie să fie flexibile, adaptate la nivelul diferitelor segmente ale populației.

Este necesară elaborarea unui plan de autoîngrijire și a unui jurnal zilnic pentru bolnav/familie până la obținerea controlului pe termen lung al bolii (cel puțin în primele 3 luni). Planul de autoîngrijire (familie/bolnav) este individualizat, orientat de ghidurile internaționale.

Obținerea aderenței la tratament a copiilor/familiei, mai ales la adolescenți, depinde de nivelul lor de dezvoltare, de gradul de instruire, de educația pentru sănătate și de meticulozitatea procesului educațional.

După vârsta de 12 ani, odată cu debutul pubertății, apare tendința copilului de a fi independent, de a ignora pericolele și revolta împotriva restricțiilor. Astmul este perceput ca o povară care îi deosebește de prietenii lor, le reduce calitatea vieții, îi încarcă cu grija și neplăcerile tratamentului zilnic (mai ales cu asocieri ale medicamentelor). Aderența este frecvent

Scanned with OKEN Scanner

suboptimală; tendința de a reduce sau de a opri tratamentul cronic devine o certitudine în perioadele asimptomatice (remisiuni) ale AB (127).

Chestionar pentru evaluarea terapiei

La întâlnirea medic-pacient se face un bilanț care cuprinde:

Informații despre tratamentul cu medicamente

• Care sunt medicamentele tale împotriva astmului și care este orarul de administrare? Cum iei medicamentele (solicitând detalii privind tehnica)?

• Cum crezi că acționează fiecare dintre medicamentele inhalate/orale pe care ți le administrezi?

• Când ai wheezing, care este numărul maxim de pufuri pe care poți să îl administrezi?

• Ce simți atunci când știi că trebuie să administrezi copilului tău corticosteroizi inhalați?

Depistarea unor abateri în folosirea medicației

• Ai făcut modificări în modul de administrare a medicației anti-astmatice?

• A fost respectat planul zilnic de tratament?

• Cât de des ai uitat în ultima săptămână să-ți administrezi medicamentul inhalat?

• Câte pufuri de salbutamol ai folosit pe zi la ultima exacerbări?

• Ai putea spune că ești consecvent în administrarea medicației anti-astmatice, sau medicația ta se schimbă de la o zi la alta?

Depistarea barierelor în aderența la tratament

• Care crezi că ar fi motivele principale care te determină să nu îți folosești medicamentele de control a AB recomandate?

• Tratamentul este mult mai scump decât îți poți permite?

Care este părerea pacientului privind tratamentul

• Consideri justificat ritmul zilnic al administrării medicamentului inhalat?

• Considerați că ar trebui modificat tratamentul și cum motivați propunerile dumneavoastră?

Verificarea tehnicii de inhalare

• Arată cum administrezi medicamentul inhalat.

• Folosești spacer-ul?

Subestimarea severității simptomelor, non-complianța și non-aderența la tratament sunt cauze frecvente de eșec în obținerea controlului bolii sau duc la pierderea controlului bolii.

Bacharier L.B. (2008) a demonstrat că în pofida recomandărilor unui tratament cronic corect la adolescenți, a obținut numai control parțial la 20-30% iar 10-12% au evoluat ca AB necontrolat (128).

Scanned with OKEN Scanner

După vârsta de 16 ani în „adolescența tardivă" (etapa 17-19 ani) adolescenții devin mai conștienți de problemele lor medicale.

Aderența la tratament a fost definită prin respectarea a cel puțin 50% din tratamentul recomandat și scris în fișa personală de auto-îngrijire (129). Din diverse publicații rezultă că numai aproximativ 40% copii cu AB primesc un tratament corect cu CSI. De asemenea se înregistrează o rată mare de abandon a tratamentului timp de săptămâni sau luni. Farmaciștii au evaluat aderența la CSI cu durata mai mare de 12 luni la numai 22,2% bolnavi cu AB persistent (130).

Pentru obținerea controlului bolii „copiii cu AB și familiile lor, în special cei cu AB persistent moderat/sever și exacerbări severe, trebuie să beneficieze de un plan de management scris" (62). Întâlnirile medic-pacient, planificate sau spontane, pot evidenția situații particulare. Numărul crescut de exacerbări în contextul infecțiilor virale recidivante face necesară recomandarea respectării convalescenței la fiecare episod. Această măsură favorizează vindecarea epiteliului respirator (ideal 6-8 săptămâni) timp în care se readaptează tratamentul AB și se îmbogățește cu antioxidanți, imunostimulare nespecifică etc.

Implicația școlii în tratamentul elevilor cu AB

Pentru pneumologi, alergologi, pediatri, medici de familie, este foarte importantă cunoașterea situației copilului cu AB în școală. Existența cabinetului medical cu program permanent și a personalului informat asigură atât aplicarea corectă a programului de tratament cât și integrarea copilului în colectivitate, încurajarea participării la toate activitățile, inclusiv cele fizice, reducerea absenteismului și creșterea capacității de învățare (131). În țările cu potențial socio-economic avansat au fost implementate în școli programe educaționale care conțin noțiuni teoretice și practice privind măsurile complexe terapeutice necesare în AB, nutriția corectă, profilaxia și tratamentul obezității, nocivitatea fumatului etc. Programele educaționale se adresează personalului medico-sanitar al școlii, profesorilor, personalului din administrație, bucătăriei și altor categorii din personalul școlii. Desfășurarea acestei activități în școli în colaborare cu părinți și psihologi are un impact major asupra evoluției astmului (132,133).

Elementele programului educațional în școli (134,135)

• Identificarea elevilor cu AB și cunoașterea individualizată a tratamentului.

• Informarea staff-ului școlii privind identificarea semnelor de agravare a AB și asigurarea tratamentului de urgență.

• Asigurarea accesului rapid la bronhodilatator cu acțiune de scurtă durată, supravegherea administrării și a rezultatului imediat.

Scanned with OKEN Scanner

• Reducerea expunerii la triggeri prin îmbunătățirea calității aerului în școli (www.epa.gov/iaq/school): excluderea fumatului în perimetrul școlii, instalarea de purificatoare ale aerului, folosirea anumitor tipuri de substanțe pentru curățenie etc.

• Facilitarea participării elevilor cu AB la toate activitățile școlii, inclusiv sport și joacă (conform recomandărilor medicului curant).

• Revizuirea, cel puțin anual, a cunoștințelor elevilor, personalului din școală, părinților, privind complexul de măsuri cuprinse în planul școlii și modul de comunicare între aceste eșaloane (relația școală-părinți-medic, personal calificat).

Existența câtorva centre model de școală pentru copii cu AB, mai ales adolescenți din zone defavorizate, a demonstrat beneficiul asupra prognosticului AB (131).

Agenția pentru protecția mediului și organismele responsabile cu resursele financiare ale sănătății pot contribui esențial la îngrijirea acestui important segment al populației.

Identificarea și combaterea/reducerea factorilor precipitanți ai exacerbărilor și a co-morbidităților.

Strategia globală pentru îngrijirea și prevenția AB din 2018 (3) pune la dispoziția practicienilor o prezentare sistematizată a factorilor cu impact negativ asupra evoluției AB:

Persistența simptomelor sub tratament cronic (AB parțial controlat sau total necontrolat) este identificată ca important factor de risc pentru exacerbări frecvente. Totuși, controlul redus al simptomelor și apariția frecventă a exacerbărilor sunt două trăsături clinice diferite cu necesar de intervenție terapeutică diferită (nu este o corelație matematică). Astfel, exacerbările pot apare cu frecvență variabilă și la bolnavi cu AB bine controlat. Pe de altă parte tabloul clinic se poate îmbogăți prin reacții adverse la medicamente (de exemplu în cazul creșterii dozelor de CSI determinate de numărul exacerbărilor) sau prin evoluția unei infecții cronice.

Identificarea și tratarea factorilor de risc pentru exacerbări, independenți, adiționali și potențial modificabili, ameliorează prognosticul AB.

Factori adiționali de risc pentru exacerbări:

- utilizarea frecventă în doze mari a bronhodilatatorului cu acțiune de scurtă durată (BASD), peste 200 doze/lună (un flacon).
- tratament inadecvat cu CSI (doze prea mici, lipsa prescrierii, pierderea aderenței la tratament, tehnică incorectă).
- persistența FEV_1 scăzut, mai ales la sub 60% din valoarea prezisă.
- reducerea reversibilității prompte a simptomelor (tuse, wheezing) sub tratament cu bronhodilatator, anunță riscul exacerbărilor frecvente.

Scanned with OKEN Scanner

- probleme psihologice și sociale majore.
- expuneri la alergeni (alergenul sensibilizant dovedit, dobândirea de noi sensibilizări) și la alți triggeri.
- evoluția unor co-morbidități: infecții virale, suprainfecții cu micobacterii, obezitate, rino-sinuzită cronică, alergie alimentară (suspectată sau confirmată).
- eozinofilie, creșterea numărului de eozinofile în spută (anunță evoluția unei inflamații eozinofilice pulmonare cu răspuns redus la corticoterapie).
- sarcina.

Riscuri pentru limitarea fixă a funcției pulmonare:

- prematuritatea, greutatea mică la naștere (perturbă creșterea plămânilor), greutatea mare la naștere.
- lipsa tratamentului antiinflamator cronic cu CSI.
- expuneri la fum de țigară, noxe chimice, noxe ocupaționale.
- FEV_1 scăzut încă de la prima consultație, hipersecreția de mucus sau asocierea FEV_1 scăzut cu eozinofilie și prezența eozinofilelor în spută în număr crescut. Această situație este frecventă în cazul AB debutat precoce, nerecunoscut, netratat sau insuficient tratat.

Riscuri corelate cu tratamente medicamentoase:

- sistemice: cure frecvente cu corticosteroizi orali (CSO), doze mari de CSI, tratamente medicamentoase (aspirină, anti-inflamatoare non-steroidiene).
- locale: tratament îndelungat cu doze mari de CSI cu potență crescută, tehnică greșită de administrare a medicamentului inhalat.

Măsuri pentru reducerea riscurilor de agravare

Depistarea, eliminarea/reducerea expunerii la alergenii din mediu (din locuință, școală și din exterior), măsuri controversate la adulți, sunt benefice la copii deoarece în majoritatea cazurilor la această vârstă AB este alergic. Riscul polisensibilizărilor, care se pot multiplica în timp, impune ca pe lângă eliminarea alergenilor dovediți să se asigure un mediu în general hipoalergenic.

Părinții vor fi educați pentru reducerea expunerii copilului cu AB la acarieni, gândaci, zone cu rozătoare, mucegai, colectivitate cu epidemie de infecții virale sau întârzierea introducerii în colectivitate a copilului mic cu wheezing recurent (măsură controversată) (136).

La sesizarea agravărilor sezoniere se impune explorarea sensibilizării la alergen de sezon pentru eventualele măsuri suplimentare de protecție.

Aplicarea continuă a măsurilor de reducere/eliminare a expunerii la alergenii de interior (cu implicare dovedită) ameliorează tabloul clinic, scade HRB, scade necesarul de medicamente, reduce persistența bolii (62).

Scanned with OKEN Scanner

Măsuri recomandate pentru reducerea expunerii la praful de casă (137):

- îndepărtarea obiectelor care constituie rezervor de praf în dormitorul copilului (covoare, mochetă, bibliotecă, șifonier, bibelouri, tablouri, draperii, perdele, mobilier tapisat).

- folosirea de pături și plăpumi din materiale sintetice (nu lână sau puf); învelirea saltelelor și pernelor în huse antialergice. Husele și lenjeria de pat din bumbac se spală săptămânal la minimum 60^0 C pentru a distruge acarienii.

- îndepărtarea prafului din cameră utilizând un aspirator special. Nu se utilizează mătura tradițională. Acarienii pot fi îndepărtați cu substanțe acaricide. Bolnavul nu participă la efectuarea curățeniei în locuință, va intra în camera curată numai după 2 ore. În întreaga locuință se îndepărtează săptămânal praful cu atenție la locurile greu accesibile (colțuri, sub dulapuri, lustră etc.).

- aerisirea zilnică a camerei și reducerea umidității la mai puțin de 60% (30-35% ideal).

- jucăriile copilului vor fi din plastic, cauciuc, lemn pentru a fi spălate săptămânal cu apă fierbinte; se îndepărtează jucăriile de pluș, blană. Jucăria preferată din pluș se introduce în ambalaj ermetic, apoi în congelator pentru 2 zile (congelarea distruge acarienii); această operațiune se repetă la 2 săptămâni.

- se evită dormitul în alte camere decât cea amenajată; în situații deosebite (concediu cu cazare la hotel sau în alte locuințe) se solicită amenajarea camerei cât mai apropiat de normele menționate.

Măsuri pentru reducerea expunerii la alergenii proveniți de la animale și păsări:

- îndepărtarea animalului de companie din dormitorul copilului sau din alte spații amenajate pentru dormit.

- igiena riguroasă a animalului (spălarea săptămânală).

- evitarea contactului cu animalul sensibilizant în afara locuinței.

- se alege ca animal de companie o specie fără pene sau blană (pește, reptilă, broască țestoasă); mâncarea pentru pești poate fi alergizantă.

- evitarea obiectelor cu pene (perne, pilote).

Îndepărtarea gândacilor de casă:

- utilizarea containerelor speciale pentru depozitarea alimentelor și a gunoiului menajer (container special închis).

- spray insecticid; nu se folosesc în timp ce copilul se află în locuință. Aerisirea durează câteva ore.

Scanned with OKEN Scanner

Reducerea expunerii la mucegaiul de casă:

- supravegherea conductelor și altor surse de apă care favorizează apariția mucegaiului.
- curățirea și aerisirea frecventă a băilor, bucătăriei și subsolurilor; se recomandă instalarea de uscătoare în subsolurile umede.
- mucegaiul se îndepărtează cu substanțe adecvate.

Profilactizarea expunerii la polenuri și mucegaiuri din exteriorul locuinței:

- în sezonul polenurilor (a polenului sensibilizant) se evită plimbarea în zonele cu plantele incriminate mai ales după amiaza și când bate vântul. Se evită jocul în iarbă, excursiile și deplasările în mediul rural în sezonul polenului alergizant.
- aerisirea camerei copilului prin perdea protectoare și purificarea aerului prin diverse sisteme tehnice.
- evitarea locurilor umede cu mucegai (grămezi de frunze, tufe ornamentale din grădină, subsoluri).

Reducerea expunerii la iritanți:

- se interzice fumatul activ și pasiv în locuință sau în mașină.
- se evită expunerea la alte surse de fum (sobe cu lemne, șemineu).
- se evită expuneri la mirosuri puternice (detergenți, parfumuri, vopsele, mirosuri puternice de bucătărie).

Alți triggeri care pot exacerba simptomele de astm:

- anumite alimente sau băuturi care produc simptome de alergie respiratorie.
- existența sindromului alergiei orale (nediagnosticat).
- consumul de fructe uscate, chips-uri, creveți (pot agrava astmul).
- alergia alimentară (uneori confirmată numai prin dietă de excludere).

Se asociază măsuri educaționale pentru încurajarea activităților fizice, precedate la nevoie de administrarea unui bronhodilatator cu acțiune de scurtă durată și efectuarea exercițiilor de respirație. Dacă bolnavul prezintă simptome în contact cu aerul rece va fi îmbrăcat călduros, se acoperă nasul și gura în zilele friguroase. Nu se recomandă efort fizic la minus 15^{0}C. Pentru a evita un contrast mare cu aerul rece de afară se recomandă menținerea în locuință a unei temperaturi optime de 18-22^{0}C.

Tratamentul co-morbidităților este esențial pentru obținerea controlului bolii.

Particularități de farmacoterapie (vezi și capitolul Tratamentul farmacologic și imunoterapia specifică în bolile alergice).

Scanned with OKEN Scanner

Stimulante ale receptorilor beta-adrenergici (medicamente cu acțiune rapidă)

Beta-agoniști cu acțiune de scurtă durată (BASD) au efect rapid, dominant bronhodilatator. Sunt recomandați în administrări pe termen scurt ca:

- monoterapie în exacerbările astmului bronșic intermitent
- tratament al exacerbărilor din AB persistent
- pre-tratament în bronhospasmul indus de efort

Persistența simptomelor acute sub tratament BASD impune asocierea corticoterapiei (138).

Salbutamol și terbutalina sunt prezentate pentru administrarea pe cale inhalatorie (doza măsurată presurizată, nebulizare), recomandate de toate ghidurile terapeutice; administrate oral (sirop, tablete) au risc crescut pentru efectele adverse.

Bronhodilatatoare cu acțiune de lungă durată (BALD) (salmeterol, formoterol), cu durata de acțiune de 10-12 ore, sunt recomandate numai în asociere cu CSI. Formoterol din combinația cu CSI, având un timp rapid de intrare în acțiune, a fost recomandat ca supliment pe termen scurt în tratamentul exacerbărilor AB.

Administrările BALD la copil sunt limitate de vârstă (126):

- salmeterol aprobat la vârsta ≥ 12 ani se administrează ca pulbere uscată, inhaler cu doză măsurată (MDI); la copii cu vârsta 4-11 ani se administrează ca HFA (hidrofluoroalkan prepelent)
- formoterol a fost aprobat pentru vârsta ≥ 7 ani

BALD în administrare zilnică nu produc hiperreactivitate bronșică (efect înregistrat în tratamentele excesive cu BASD) dar, în timp, efectul bronhodilatator poate diminua. Ghidurile moderne nu recomandă administrarea BALD ca monoterapie, dar pot fi adiționați la CSI și administrați la copii cu rezultate mai bune decât dublarea CSI sau adiționarea MoNa (139).

Tiotropium, antagonist muscarinic cu acțiune de lungă durată, a fost aprobat ca tratament adițional la copii după vârsta de 6 ani; rezultatele nu au fost încă precizate (140).

Anti-colinergice topice (ipratropium bromide și oxitropium bromide) sunt bronhodilatatoare cu potență mai redusă comparativ cu BASD. Ipratropium bromide este recomandat în combinație cu salbutamol în astmul acut la copilul prezentat în serviciul de urgență. În această combinație are efect bronhodilatator, dublat de cel de reducere a secreției bronșice, ameliorează rapid funcția pulmonară, contribuie la reducerea numărului de spitalizări în serviciile de terapie intensivă.

Efectele adverse reduse asupra sistemului nervos central permit recomandarea acestei combinații la copii peste vârsta de 6 ani (3,141).

Scanned with OKEN Scanner

Teofilina

Este o xantină cu proprietăți bronhodilatatoare, imunomodulatoare și anti-inflamatoare demonstrate clasic, dar cu beneficii clinice mai puțin vizibile comparativ cu medicamentele bronhodilatatoare moderne.

La copil teofilina se administrează cu prudență datorită ferestrei înguste terapeutice, concentrația serică admisă fiind de 10-20 μg/ml (50-100 μmoli/ml). Riscul de efecte toxice crește pe măsura creșterii teofilinemiei:

- 20-30 μg/ml – diaree, insomnie, iritabilitate, cefalee.
- 30-40 μg/ml – hipotensiune arterială, hiperglicemie, hipokaliemie, aritmii cardiace, agravarea efectelor adverse cardio-vasculare ale β-agoniștilor.
- 40-50 μg/ml – convulsii, comă, deces.

Administrată pe cale digestivă (teofilină oral, aminofilina rectal) se absoarbe rapid, este metabolizată în ficat, timpul mediu de înjumătățire fiind de 6 ore; metabolizarea este mai rapidă la vârstă mică. Absorbția este perturbată de prezența alimentelor în stomac sau de inflamații intestinale.

Metabolizarea poate fi alterată de hepatită sau de interferența cu alte medicamente metabolizate hepatic:

- antibioticele macrolide (eritromicina, claritromicina, cimetidina, ciprofloxacina) scad metabolizarea teofilinei și cresc riscul de efecte secundare
- carbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicina accelerează metabolizarea teofilinei și îi scad concentrația serică.

În cazurile de AB acut sever, care impun administrarea i.v. a teofilinei, se preferă perfuzia continuă, sub supraveghere a teofilinemiei (obligatorie la copil) pentru menținerea în limitele nivelului terapeutic (142).

Pentru administrarea intravenoasă în caz de urgență severă se recomandă o doză de încărcare de 6 mg/Kg corp, perfuzată în 20 minute, apoi perfuzia continuă cu o doză de întreținere, adaptată vârstei (143):

- nou-născuți 0,2 mg/Kg corp/oră
- 6 săptămâni-6 luni 0,5 mg /Kg corp/oră
- 6 luni-1 an 0,6-0,7 mg /Kg corp/oră
- 1-9 ani 1-1,2 mg/Kg corp/oră
- 9-12 ani și adulți nefumători 0,9 mg/Kg corp/oră

Dozele zilnice totale se pot administra și intermitent, intravenos lent, divizate la 4-6 ore.

În astmul bronșic persistent teofilina este poziționată în linia a treia de tratament începând cu treapta a treia de severitate, pe poziția de tratament alternativ în asociere cu CSI; competiționează cu antagoniștii receptorilor leucotrienelor în toate treptele de sevritate (144).

Scanned with OKEN Scanner

Teofilina ca medicament cu eliberare lentă poate fi recomandată ca opțiune alternativă numai după vârsta de 6 ani în AB persistent treptele 3,4 cu condiția urmăririi continue a teofilinemiei și evitarea tratamentului cu macrolide.

Medicamente destinate controlului AB persistent

Corticosteroizii administrați pe cale inhalatoare (CSI) se situează în prima linie de tratament a AB persistent. Sunt recomandați în toate treptele terapeutice ale AB persistent la copii, în doze modulate de severitatea bolii. FDA a aprobat administrarea budesonidului de la vârsta de 1 an.

Multiplele efecte celulare conferă corticosteroizilor capacitatea de a controla, pe termen lung, procesele inflamatorii inclusiv inflamația din căile respiratorii afectate de astm (143,145).

Beneficiile clinice ale corticoterapiei în AB sunt numeroase: scade frecvența și severitatea simptomelor, scade frecvența exacerbărilor și atenuează HRB, îmbunătățește funcția pulmonară și reduce riscul de pierdere a acesteia, crește calitatea vieții. Administrarea pe cale inhalatorie a corticosteroizilor (CSI) înlătură riscurile curelor repetate de corticosteroizi orali, ale spitalizărilor repetate și reduce riscul de deces (146).

Diagnosticul de AB persistent se însoțește de introducerea imediată a CSI cuprinși într-un plan terapeutic alături de măsurile non-medicamentoase. Recomandarea CSI este precedată de depistarea meticuloasă a co-morbidităților.

Expunerea la fum de țigară (fumat activ/pasiv) induce un stres oxidativ și nitrativ cu scăderea marcată a sensibilității la tratamentul cu CSI.

Asocierea CSI cu BALD (salmeterol, formoterol) a reprezentat un pas important în tratamentul AB necontrolat numai prin monoterapie CSI (147).

Combinațiile BALD-CSI sunt urmate de rezultate mai bune decât dublarea dozei CSI (recomandată în treapta 3) începând cu vârsta de 6 ani.

Asocierea CSI-formoterol recomandată ca tratament cronic se poate administra și ca supliment „la nevoie" deoarece nu produce efecte secundare nedorite, suplimentează doza de corticosteroid și produce bronhodilatație rapidă (3 minute) datorată formoterolului. Reduce severitatea exacerbărilor și asigură controlul bolii similar cu cel obținut la bolnavi tratați cronic cu doze mari CSI și BASD la nevoie (3).

Tratamentul combinat, fluticasone propionat și salmeterol, în AB moderat/sever la copii (5-16 ani) a dus la dispariția simptomelor nocturne în 7-12 zile în AB moderat și aproximativ în 8 săptămâni în AB sever, a ameliorat net funcția respiratorie și a redus necesarul de corticosteroizi administrați sistemic în AB moderat (148).

Scanned with OKEN Scanner

Adiționarea salmeterol la CSI doză mică a indus un răspuns mai bun în AB necontrolat (la copii 6-17 ani), comparativ cu dublarea dozei CSI sau cu asocierea CSI – montelukast Na (MoNa) și a redus numărul de exacerbări (149).

Prin efectul lor prelungit bronhodilatator *BALD* previn bronhospasmul indus de efortul fizic, alergen sau alți triggeri. Bronhoprotecția asigurată facilitează acțiunea CSI și permite controlul îndelungat al AB cu doze mici de CSI. În asocierea formoterol-CSI efectul bronhodilatator apare la 3 minute (asemănător cu cel al salbutamolului) și este durabil; în asocierea salmeterol-CSI la 10-20 minute, cu o durată de 10-12 ore.

Opiniile privind vârsta la care poate fi recomandată asocierea BALD-CSI au fost variabile; pentru vârsta < 5 ani nu s-au acumulat experiențe privind tolerabilitatea și eficacitatea acestui tratament.

La copii cu vârsta ≥ 6 ani BALD este recomandat numai în asociere cu CSI pentru controlul AB sever cu tratament de nivel 4 (140).

Administrarea regulată sau frecventă a BALD fără asociere a CSI este contraindicată deoarece a fost semnalat riscul unor exacerbări care pun în pericol viața sau chiar pot fi fatale.

Inhalere conținând CSI/BALD aprobate în practica curentă: fluticasone propionate/formoterol, fluticasone furoate/vilanterol, fluticasone propionate/salmeterol, beclometasone/formoterol, budesonide/formoterol și mometasone/formoterol (3).

Efectele secundare semnalate în tratamentul prelungit cu CSI includ afectarea creșterii și a densității osului, alterarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal și local, răgușeală și candidoză orală.

Măsuri pentru depistarea reacțiilor adverse ale corticoterapiei.

La bolnavi aflați sub tratament cu doze medii, mari sau foarte mari de CSI (fluticazonă propionat > 800 μg/zi) sau cure de corticosteroizi orali, se recomandă:

- examen oftalmologic pentru depistarea precoce a cataractei sau glaucomului
- osteodensitometrie (scanare DEXA); la scor ≤ 1 se recomandă colaborarea cu specialist endocrinolog
- se măsoară calciul și creatinina în urină și în ser calciu, fosfor, fosfataza alcalină, hormonii sexuali, metaboliții vitaminei D.
- în cazul unui stres (intervenție chirurgicală, accident, îmbolnăvire severă) se ia în considerație existența posibilă a unei insuficiențe suprarenaliene care limitează performanța reacției adaptative post-agresive.

Scanned with OKEN Scanner

Agenți modificatori de leucotriene

La copii sunt aprobate administrarea de montelukast Na (MoNa) după vârsta de 6 luni o singură dată pe zi și zafirlukast la copii mai mari de 7 ani de două ori pe zi.

Tratamentul cronic cu MoNa ca monoterapie a fost recomandat la copii pentru care CSI nu erau acceptați sau bolnavii nu au cooperat la tratament inhalat sau au prezentat reacții adverse la primele administrări CSI (150).

MoNa a fost poziționat ca monoterapie numai ca opțiune alternativă la CSI în AB persistent ușor și ca tratament adițional în AB moderat/sever. Rezultatele au fost mai bune la unii copii cu vârsta mai mică de 5 ani. Efectul terapeutic al asocierii CSI-MoNa este redus la copiii cu eozinofilie, nivele crescute ale NO și ale IgE specifice serice, funcția respiratorie scăzută, comparativ cu asocierea CSI-BALD (Program NAEaP. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda MD: US Department of Health and Human Services. 2007. citat de 68).

Evoluția concomitentă a RA cu AB persistent ușor justifică asocierea MoNa la doze mici de CSI.

Cromone – nedocromil

Nedocromil 8 mg/zi administrat timp de 4 ani la copii cu AB persistent/moderat a redus nevoia de cure orale de cortizon, dar nu a modificat funcția pulmonară și nici nevoia de BASD. Nu are eficiență în AB sever (Childhood Asthma Management Program Research Group 2000 citat de 68).

Trament medicamentos adaptat treptelor de severitate ale AB persistent

Scopul tratamentului medicamentos este dobândirea controlului AB prin:

- reducerea componentelor care caracterizează gradul de afectare (simptome specifice AB, necesarul de BASD, interferența cu activitățile normale, afectarea funcției pulmonare)
- reducerea riscului de exacerbări și de diminuare a ritmului creșterii pulmonare
- evitarea efectelor adverse medicamentoase este o condiție obligatorie, dificil de realizat.

Alegerea tratamentului medicamentos la prima întâlnire cu bolnavul este orientată de severitatea AB (Tabel I). Ulterior, la reexaminările planificate sau determinate de acutizări, orientarea tratamentului se bazează pe evaluarea tratamentului anterior și a nivelului de control al bolii (125).

Tratamentul modern diferențiat pe grupe de vârstă (6-11 ani, ≥ 12 ani) se desfășoară în trepte (pași terapeutici) corelate cu treptele de severitate

Scanned with OKEN Scanner

a AB persistent, cu nivelele de control obținute la evaluările programate sau solicitate, cu doze CSI corespunzătoare vârstei.

Orice creștere a treptei terapeutice este precedată de:

- reverificarea diagnosticului de astm bronșic
- evaluarea riguroasă a desfășurării tratamentului medicamentos și a măsurilor non-medicamentoase
- verificarea tehnicilor de administrare și aderența la tratament.
- corectitudinea relatării simptomatologiei
- persitența expunerii la alergen sau la alți triggeri
- controlul funcției respiratorii
- apariția unor co-morbidități

Scăderea treptei terapeutice, în cazul obținerii unui bun control al simptomelor pe o perioadă de 3 luni este precedată de verificare clinică, prin explorare funcțională respiratorie și chestionare de calitate a vieții.

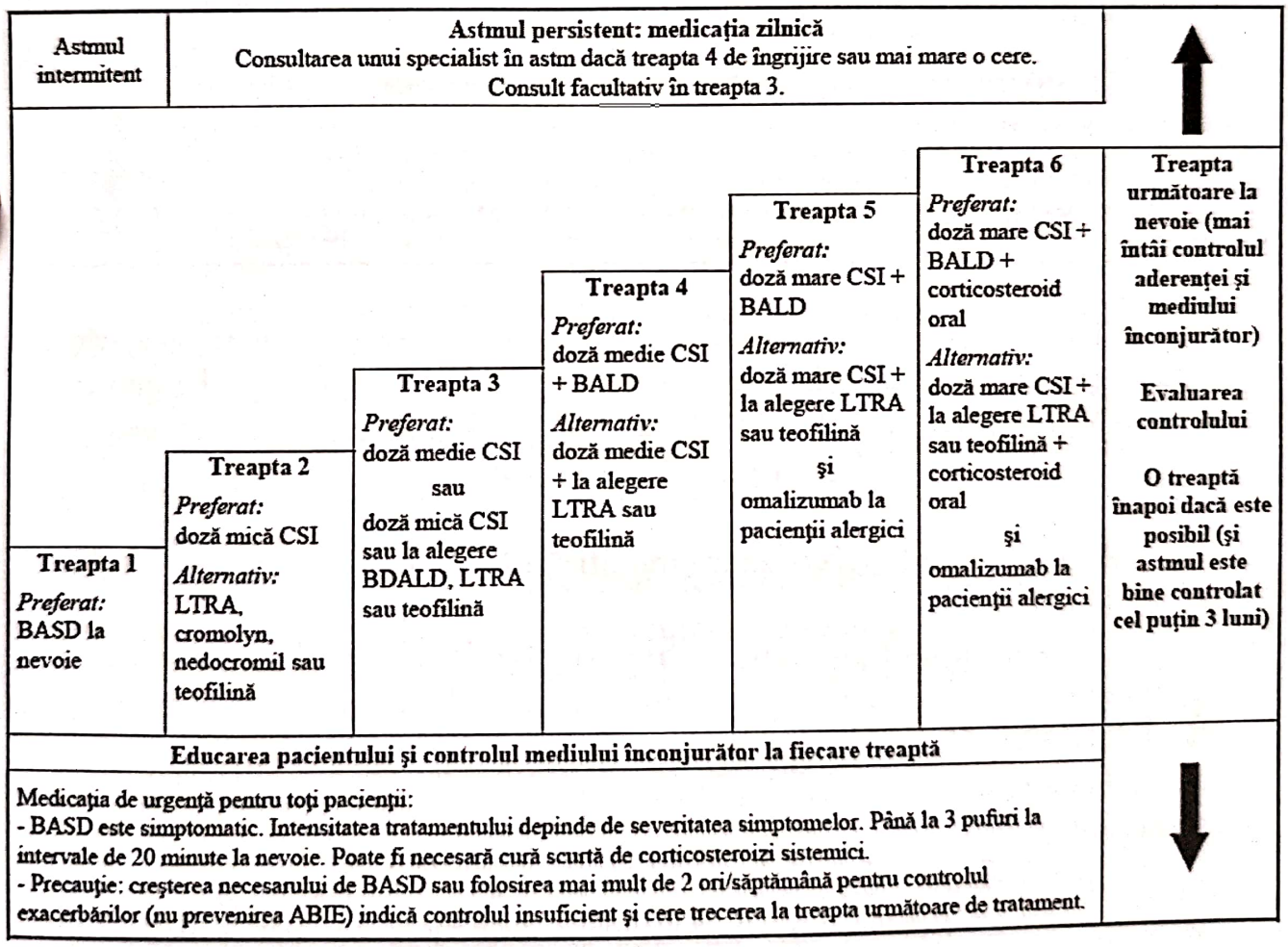


Fig. 5. Trepte terapeutice în funcție de severitate la copii de 5-11 ani, recomandări clasice (Program NAEPP. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda MD: US Department of Health and Human Services. 2007. citat de 68)

Scanned with OKEN Scanner

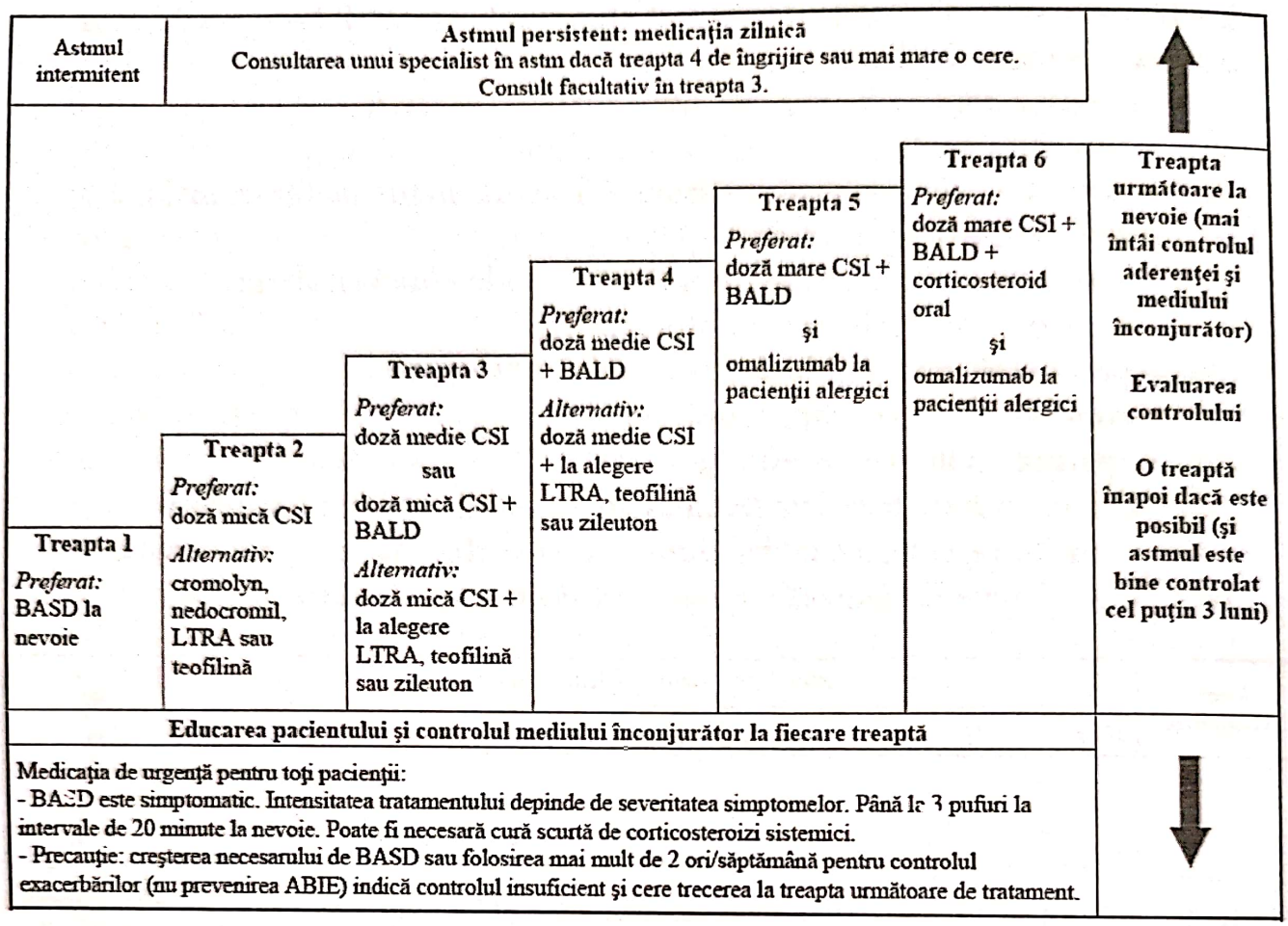


Fig. 6. Trepte terapeutice în funcție de severitate la copii peste 12 ani, recomandări clasice (Program NAEPP. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda MD: US Department of Health and Human Services. 2007. citat de 68)

Recent Ghidul GINA aduce modificări în abordarea terapeutică a AB la copil (151).

CSI asociat cu formoterol (CSI-formoterol) este combinația preferată ca tratament cronic, zilnic, și pentru tratamentul exacerbărilor (suplimentând doza zilnică).

Tratamentul exacerbărilor la copiii ≥ 12 ani este modulat de treapta de severitate:

- la cei aflați în treptele 1 și 2: doze mici CSI-formoterol
- la cei din treptele 3,4 și 5: combinația doze medii sau mari CSI-BALD se poate suplimenta în exacerbări:
  = la cei aflați sub tratament cronic cu budesonid-formoterol se poate suplimenta cu CSI-formoterol 3-5 doze/săptămână

Scanned with OKEN Scanner

= la cei aflați sub tratament cronic cu CSI-formoterol exacerbarea se tratează cu BASD.

= pentru bolnavii aflați sub tratament cronic cu CSI combinat cu alt medicament BALD exacerbarea se combate cu BASD.

Utilizarea a mai mult de 3 inhalere/an (în medie 1,7 puf/zi) crește numărul de prezentări la serviciul de urgență, mai mult de 12 inhalere/an crește riscul de deces.

Trepte de severitate (simptome caracteristice AB și tratament cronic de control) (GINA 2019 citat de 140)

• Adolescenți (peste vârsta de 12 ani) și adulți

Treapta 1

- simptome mai rare decât de 2 ori/lună
- tratament: la nevoie se administrează combinația doze mici CSI-formoterol. Opțiune alternativă: doze mici CSI (Tabel II) care însoțesc administrările BASD.

Treapta 2

- simptome de 2 ori/lună sau mai mult (mai puțin decât zilnic).
- tratament zilnic cu doze mici CSI și combaterea exacerbărilor cu CSI-formoterol. Opțiune alternativă: doze mici CSI asociate la nevoie cu BASD (tratament preferat) sau MoNa zilnic (mai puțin eficient decât CSI).

Treapta 3

- simptome mai multe zile/lună sau agravări odată/săptămână sau mai frecvent, prezența oricărui factor de risc.
- tratament zilnic cu combinația doze mici CSI-BALD. Opțiune alternativă: doze medii CSI sau combinația doze mici CSI-MoNa; se asociază imunoterapie specifică condiționată de $FEV_1 \geq 70\%$.

Treapta 4

- simptome multe zile/lună (mai frecvent decât în treapta 3), exacerbări săptămânale sau mai des, funcție pulmonară redusă
- tratament zilnic cu combinația doze medii CSI-BALD și în evoluția severă necontrolată cure scurte de corticosteroizi oral. Opțiune alternativă: doze mari CSI asociate cu tiotropium sau MoNa.

Treapta 5 (AB persistent sever, necontrolat)

- simptome agravate (mai severe decât în treapta 4)
- tratament zilnic cu doze mari CSI combinate cu BALD și asocieri, în funcție de fenotip, de tiotropium, anti-IgE, anti-Il-5/5R, anti-Il-4R. Altă opțiune: adiționare zilnică de corticosteroizi oral în doze mici (cu riscul complicațiilor sistemice).

Scanned with OKEN Scanner

• Copii 6-11 ani

Treapta 1

- simptome caracteristice AB mai rare decât de 2 ori/lună
- tratament la nevoie (exacerbări) cu doze mici CSI asociate cu BASD. Opțiune alternativă: doze mici CSI adminidtrate zilnic.

Treapta 2

- simptome de 2 ori/lună sau mai mult, dar mai puțin decât zilnic
- tratament zilnic cu doze mici CSI. Alte opțiuni: doze mici CSI luate când este nevoie de BASD (administrate din inhalere separate) sau MoNa zilnic.

Treapta 3

- simptome mai multe zile/lună sau odată/săptămână sau mai frecvent
- tratament zilnic cu doze mici CSI asociate cu BALD sau numai doze medii CSI. Opțiune alternativă: zilnic doze mici CSI asociate cu MoNa.

Treapta 4

- simptome mai multe zile comparativ cu treapta 3 sau exacerbare odată/săptămână sau mai frecvent și reducerea funcției pulmonare
- tratament cu doze mari CSI în combinație cu BALD, cu avizul specialistului. Opțiune alternativă: doze mari CSI-BALD sau adiționare de tiotropium sau MoNa.

Treapta 5

- simptome agravate comparativ cu treapta 4, funcție pulmonară mult redusă
- tratament: după încadrarea fenotipică se suplimentează tratamentul treptei 4 cu anti-IgE. Se adaugă cure scurte de corticosteroizi orali în cazul evoluției severe necontrolate.

În toate treptele de severitate exacerbarea se combate cu BASD.

Budesonid nebule, la grupa de vârstă 6-11 ani: doză mică 250-500, doză medie 500-1000, doză mare > 1000.

AB persistent ușor (treaptă terapeutică 2) cuprinde majoritatea silențioasă a astmaticilor. În prima etapă a evoluției simptomele puține, rare, pot fi neglijate de bolnav (care se autotratează), chiar și de medicul său, dacă nu asociază alte manifestări ale alergiei. Declinul tabloului clinic determină de obicei recunoașterea bolii.

Intervenția precoce (bolnav nou diagnosticat) cu doze mici CSI ca monoterapie și BASD la nevoie previne progresia bolii atât la adulți cât și la copii, situație care se apreciază prin beneficiul clinic deoarece parametrii respiratori, în aceadtă treaptă de severitate, pot fi mult timp normali (152).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel II. Corticosteroizi in halaţi la vârste peste 6 ani (adaptat după 3)

Corticosteroizi inhalaţi: doze zilnice mici, medii şi mari (mcg) pe grupe de vârstă

Medicament	Doze mici		Doze medii		Doze mari	
	6-11 ani	>12 ani	6-11 ani	>12 ani	6-11 ani	>12 ani
Beclometazonă propionat (CFC)	100-200	200-500	>200-400	>500-1000	>400	>1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	50-100	100-200	>100-200	>200-400	>200	>400
Budesonid (DPI)	100-200	200-400	>200-400	>400-800	>400	>800
Ciclesonid (HFA)	80	80-160	>80-160	>160-320	>160	>320
Fluticazonă furoat (DPI)	n.a	100	n.a	n.a	n.a	200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-200	100-250	>200-400	>250-500	>400	>500
Fluticazonă propionat (HFA)	100-200	100-250	>200-500	>250-500	>500	>500
Mometazonă furoat	110	110-220	≥220-<440	>220-440	≥440	>440
Triamcinolon acetonid	400-800	400-1000	>800-1200	>1000-2000	>1200	>2000

CFC: clorofluorocarbon propelant. DPI: inhalator cu pulbere uscată. HFA: hidrofluoroalcan propelant. n.a: neaprobat
Budesonid nebule, la grupa de vârstă 6-11 ani: doză mică 250-500, doză medie >500-1000, doză mare >1000.

Adaptat după Global Iniatiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org

Administrarea zilnică continuă (cu tehnică corectă) a dozelor mici CSI (200 µg/zi budesonid sau 100 µg/zi fluticasonă, mai puţin de 400 µg beclometazonă) controlează simptomele AB şi variabilitatea PEF în 2-4 săptămâni. HRB, evidenţiată prin simptome induse de triggeri nespecifici sau provocată prin teste standardizate, este ameliorată după mai multe săptămâni/luni de tratament cronic CSI; răspunsul la tratament este individualizat (153).

Scanned with OKEN Scanner

Monoterapiile alternative au dat rezultate variabile, inferioare tratamentului zilnic cu CSI în doze mici. Dacă se asociază rinita alergică se recomandă tratament cu MoNa și CSI doze mici.

În cazul obținerii unui rezultat bun durata tratamentului în treapta a doua de severitate a fost stabilită la 3 luni pentru a consolida efectele antiinflamatorii ale CSI. Exacerbările frecvente sunt de obicei provocate de infecții virale favorizate uneori de genotipul 17q21.

Persistența simptomelor (mai multe zile sau exacerbări o dată/săptămână sau mai frecvent) sub tratament corect, cu doze mici CSI, la controlul efectuat după 4-6 săptămâni, impune efectuarea bilațului tuturor condițiilor care preced creșterea treptei terapeutice. Trecerea bolnavului într-o treaptă superioară de tratament (treapta 3) va fi concomitentă cu corecția tuturor neajunsurilor înregistrate (3).

În AB cu simptome strict corelate cu un anumit sezon (sensibilizare la polen) se recomandă introducerea precoce (la debutul simptomelor) a CSI în doză mică și continuată încă 4 săptămâni după terminarea sezonului.

Pentru AB persistent cu severitate crescândă ghidurile moderne atrag atenția asupra beneficiului menținerii tratamentului cu CSI în doze mici asociat cu BALD, în comparație cu asocierea CSI-MoNa au dublarea dozei CSI. În treapta 3 de severitate, atunci când este posibil, se recomandă imunoterapie specifică.

În trepte superioare (4, 5, 6) se recomandă combinația CSI doze medii sau mari cu BALD asociind (începând cu treapta 4) cure scurte cu doze mici de cortizon oral și/sau tiotropium, agenți biologici, în funcție de încadrarea fenotip/endotip. Introducerea corticoterapiei orale în doze mici (≤ 7,5 mg echivalent prednison/zi) a fost recomandată numai după un tratament combinat CSI doze mari cu BALD, MoNa sau teofilină.

Peste vârsta de 12 ani, dacă numărul exacerbărilor este crescut, se poate adiționa începând cu treapta 4 tratament cu tiotropium (antagonist muscarinic cu acțiune de lungă durată).

Dozele mari de CSI asociate cu corticosteroizi oral și BALD recomandate în AB dificil de tratat, mai ales în fenotipul sever, impun monitorizarea frecventă a bolnavilor datorită efectelor secundare; se impune o monitorizare strictă și complexă a managementului bolii, cu măsuri terapeutice care să permită diminuarea corticoterapiei după un interval de 3-6 luni.

Steroidorezistența apare în două subtipuri inflamatorii: fenotipul eozinofilic care asociază un număr crescut de limfocite T, mastocite, macrofage și risc crescut de îngroșare a membranei bazale și fenotipul neutrofilic care nu are o asociere semnificativă cu alte tipuri de celule inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

Persitența eozinofilelor în spută și a manifestărilor clinice severe în pofida dozelor mari de CSI (și diverse asocieri medicamentoase) indică adiționarea corticoterapiei sistemice (în cure scurte oral sau intramuscular). Adiționarea de triamcinolon în doze mari intramuscular la tratamentul cu doze mari CSI, în fenotipul eozinofilic, a redus numărul de eozinofile din spută și a ameliorat FEV_1. Patogenetic a fost sugerată inducția unei resetări a receptorilor steroidieni, obținându-se o reducere relativă a steroido-rezistenței (date menționte de 154).

Petsky H.L. (2012) a recomandat ghidarea tratamentului formelor severe (simptome zilnice și exacerbări frecvente) după numărul de eozinofile din sputa indusă. Scăderi ale dozelor CSI în funcție de scăderea numărului de eozinofile a îmbunătățit parametrii globali de apreciere a evoluției astmului (155).

Evaluarea evoluției AB persistent sub tratament cronic – nivel de control al bolii

După primele 4-6 săptămâni de la introducerea tratamentului cronic se evaluează răspunsul la tratament în funcție de elementele sugestive pentru gradul de afectare: simptome specifice AB ziua și noaptea, abilitatea de a participa la activități fizice, utilizarea de bronhodilatatoare cu acțiune de durată scurtă, valorile FEV_1 și a PEF. Gradul de risc este evaluat în funcție de numărul, intervalul de timp și severitatea exacerbărilor. Co-morbiditățile contribuie la agravarea evoluției AB și la reducerea răspunsului la tratamentul propus. Tratamentul acestora se asociază cu tratamentul cronic de fond al AB.

Pentru a evita inexactitățile generate de tendința pacientului de a subestima sau de a nega simptomele reziduale se aplică chestionare standardizate. În urma bilanțului, AB poate fi încadrat ca bine controlat, parțial controlat sau necontrolat.

După obținerea controlului bolii reevaluările se fac la intervale de 2-3 luni, apoi de 2 ori pe an sau mai frecvente dacă astmul este labil, nu este perfect controlat sau au fost sesizate dificultăți în aderența la tratament și apare riscul renunțării.

La fiecare întâlnire cu bolnavul se reverifică cunoștințele acestuia privind boala, corectitudinea aplicării tratamentului (medicamentos și al măsurilor non-medicamentoase), existența unor simptome reziduale, existența exacerbărilor și răspunsul lor la tratament, valoarea FEV_1, apariția unor semne și simptome ale unei patologii asociate etc.

Controlul bolii pe termen lung se obține prin aplicarea meticuloasă, individualizată, a tuturor componentelor managementului recomandat de ghidurile internaționale. *Fenotipul AB influențează răspunsul la tratamentul*

Scanned with OKEN Scanner

convențional prin caracteristici genetice, nivelul sensibilizării, fenotipul inflamației, particularități ale răspunsului la tratament, co-morbidități, trăsături psiho-comportamentale.

Pe termen lung la bolnavul asimptomatic, cu test de calitate a vieții normal și în absența exacerbărilor, AB se consideră în remisiune, **NU vindecat** (156). *Studiile retro/prospective au semnalat reapariții peste ani ale AB la bolnavi cu wheezing recurent în copilărie.* În programul NAEaP 2007 sunt sistematizate criteriile pentru evaluarea controlului AB, pe grupe de vârstă (Tabel III, Tabel IV), necesare adaptării tratamentului conform nivelului de control obținut (control bun, parțial sau necontrolat) (149).

Tabel III. Nivele de control la grupa de vârstă 5-12 ani

Componentele controlului		Clasificarea controlului astmului		
		Bine controlat	**Parțial controlat**	**Necontrolat**
Gradul de afectare	Simptome	≤ 2 zile/săpt, dar nu mai mult de o dată în fiecare zi	>2 zile/săpt sau de mai multe ori in ≤ 2 zile/săpt	Zilnic Dealungul zilei
	Treziri nocturne	≤ 1x/lună	≥2x/lună	≥2x/săpt
	Necesar BASD în afara efortului fizic	≤ 2 zile/săpt	>2 zile/săpt	De mai multe ori pe zi
	Afectarea activității normale	Fără	Puțin limitată	Foarte limitată
	Funcția pulmonară FEV1 sau PEF FEV1/FVC	 > 80% > 80%	 60-80% 75-80%	 <60% <75%
Gradul de risc	Exacerbări care necesită CSO	Maxim 1/an	← ≥2/an →	
		Se apreciază severitatea și intervalul de timp de la ultima exacerbare		
	Scăderea creșterii pulmonare	Evaluarea necesită urmărire de lungă durată		
	Evaluarea efectelor adverse legate de tratament	Efectele adverse medicamentoase pot varia în intensitate de la niciunul până la unele foarte supărătoare. Nivelul de intensitate al lor nu se corelează cu nivelul de control al astmului dar trebuie considerate în evaluarea de ansamblu al riscului.		

Scanned with OKEN Scanner

Tabel IV. Nivele de control la copii cu vârsta ≥ 12 ani

Componentele controlului		Clasificarea controlului astmului		
		Bine controlat	**Parţial controlat**	**Necontrolat**
Gradul de afectare	Simptome	≤ 2 zile/săpt	>2 zile/săpt	Dealungul zilei
	Treziri nocturne	≤ 2x/lună	1-3x/lună	≥4x/săpt
	Necesar BASD în afara efortului fizic	≤ 2 zile/săpt	>2 zile/săpt	De mai multe ori pe zi
	Afectarea activităţii normale	Fără	Puţin limitată	Foarte limitată
	FEV1, PEF	> 80%	60-80%	<60%
	Chestionare de calitate a vieţii ATAQ ACQ (Juniper) ACT	 0 ≤0,75 ≥20	 1-2 ≥1,5 16-19	 3-4 N/A ≤15
Gradul de risc	Exacerbări care necesită CSO	Maxim 1/an	← ≥2/an →	
		Se apreciază severitatea şi intervalul de timp de la ultima exacerbare		
	Scăderea creşterii pulmonare	Evaluarea necesită urmărire de lungă durată		
	Evaluarea efectelor adverse legate de tratament	Efectele adverse medicamentoase pot varia în intensitate de la niciunul până la unele foarte supărătoare. Nivelul de intensitate al lor nu se corelează cu nivelul de control al astmului dar trebuie considerate în evaluarea de ansamblu al riscului.		

Nivelul de control se bazează pe cel mai sever grad de afectare sau categoria de risc, 2-4 săptămâni anterioare.

Prezenţa ≥2 exacerbări care au necesitat corticosteroizi sistemic în ultimele 12 luni situează bolnavul în categoria AB parţial controlat chiar în absenţa parametrilor de afectare.

După introducerea tratamentului cronic, la examinările de control se fac măsurători repetate ale funcţiei pulmonare pentru stabilirea celei mai bune valori personale.

La copilul peste vârsta de 5 ani vechimea bolii (în ani) afectează funcţia pulmonară chiar şi în treptele uşor şi moderat, independent de nivelul atopiei, de măsurile de evitare a expunerii la alergeni de interior sau utilizarea medicamentelor anti-inflamatoare (157).

Raportul FEV_1/FVC scăzut este un marker al prezenţei obstrucţiei căilor aeriene şi al agravării evoluţiei AB, în condiţiile în care FEV_1 este aparent normal. Tse S.M. (2013) consideră creşterea cu numai 8-9% a FEV_1 ca răspuns la bronhodilatator, suficientă pentru depistarea AB la copii (158).

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavul cu AB controlat terapeutic în ultimele 3 luni rămâne ca diagnostic poziționat în treapta de severitate inițială, dar ca tratament se poate trece la reducerea treptei terapeutice.

Grila de evaluare repoziționează bolnavul în AB controlat, parțial controlat sau necontrolat, indiferent de treapta de sevritate inițială.

Nedobândirea sau pierderea controlului bolii poate fi frecvent provocată de pierderea aderenței la tratament; s-a dovedit că, în timp, aproximativ jumătate dintre adulții și copiii cu AB (sau părinții) neglijează sau refuză să respecte planul terapeutic prestabilit (3).

Intervin o seamă de circumstanțe pe care medicul trebuie să le descopere printr-un dialog subtil: dificultăți în aplicarea medicamentului inhalat (metodă nepotrivită, lipsa unor explicații corecte), teama de medicament, nerăbdarea în așteptarea remisiunii, negarea bolii, apariția unor reacții adverse, costul tratamentului etc.

Redobândirea aderenței se obține prin măsuri adaptate istoricului relațiilor și caracteristicile fiecărui individ, urmărindu-se aprofundarea parteneriatului.

Modularea tratamentului

Variabilitatea evolutivă a AB este bine cunoscută; în timp, AB persistent aflat sub tratament cronic prezintă perioade de control bun (aparente remisiuni) sau, dimpotrivă, se pierde parțial sau total controlul.

♦ *AB bine controlat* timp de 3 luni (asimptomatic, evoluția în platou a funcției pulmonare și scăderea numărului de eozinofile în spută – test mai puțin accesibila la copii) permite *reducerea tratamentului prin coborârea în treapta terapeutică inferioară celei la care se afla bolnavul.* Se scade numărul de medicamente controler sau doza până la cele mai mici valori care mențin controlul bolii.

Hagan J.P. (2014), în urma unei meta-analize a unui număr semnificativ de studii, a concluzionat că la cei mai mulți bolnavi a fost bine tolerată reducerea dozei CSI cu 25-50%, păstrându-se controlul bolii. Se amână momentul reducerii dozei în următoarele situații: evoluția unei comorbidități, dovada unei instabilități recente, persistența expunerii la alergeni, la stres sau la alți factori de risc (159).

Trecerea rapidă într-o treaptă inferioară de tratament, reducerea prea agresivă a dozelor CSI sau chiar renunțarea la tratament se însoțesc de riscul exacerbărilor chiar dacă, un timp, astmul se menține în limitele unui control acceptabil (160,161).

Decizia reducerii tratamentului depinde de particularitățile bolnavului și de opțiunea terapeutică sub care s-a aflat.

Scanned with OKEN Scanner

Propuneri pentru reducerea tratamentului ca urmare a obținerii controlului bolii, pornind de la treapta terapeutică recomandată la controlul anterior (3,159):

• Treapta terapeutică 2:

- monoterapia cu doze mici CSI administrate de două ori pe zi se poate ajusta la o singură administrare pe zi sau la administrare în regim alternativ.

- în unele situații (copil expus la infecții virale) reducerea dozelor CSI se însoțește de asocierea MoNa.

- o altă atitudine constă în trecerea CSI în categoria medicamente „la nevoie" (exacerbări) însoțind administrările BASD.

După oricare reducere a tratamentului se programează evaluări la 4-6 săptămâni, apoi la 6 luni. *Oprirea tratamentului de fond este recomandată numai după un bun control al AB menținut timp de 6-12 luni.*

• Treapta terapeutică 3:

- tratamentul asociat constând în doze mici CSI + BALD de 2 ori/zi, se poate reduce la o singură administrare pe zi.

- doză mică CSI/formoterol odată pe zi ca supliment la nevoie.

- dozele moderate sau mari CSI se pot reduce până la 50% introducând asocieri medicamentoase în funcție de particularitățile bolnavului și de prezența altor co-morbidități alergice.

• Treapta terapeutică 4:

- tratamentul cu doze moderate sau mari de CSI + BALD se poate modifica cu reducerea 50% a CSI menținând asocierea BALD.

- doza medie CSI/BALD (formoterol) se poate reduce la doză mică CSI/BALD, suplimentând cu aceeași doză la nevoie.

- doza mare CSI asociată cu un al doilea medicament controler se poate ajusta prin reducerea dozei CSI asociată în continuare cu medicamentul controler.

• Treapta terapeutică 5:

- tratamentul cu doze mari CSI + BALD + CSO se poate reduce prin eliminarea CSO sau trecerea acestora în regim alternativ.

- tratamentul cu doze mari CSI + BALD + alți agenți adiționați poate fi redus numai sub controlul specialistului astmolog și va fi strict individualizat.

Reducerea tratamentului se însoțește de refacerea planului terapeutic scris, planificarea reevaluărilor (prima la 4-6 săptămâni), verificarea aderenței la tratament, a tehnicii de administrare a medicamentelor și reinstruirea bolnavului privind profilaxia expunerii la factorii de risc ai exacerbărilor. De asemenea sesizarea și tratarea oricărei co-morbidități. Va fi încurajată și

Scanned with OKEN Scanner

asistată creșterea nivelului activităților fizice (înotul!). Imunoterapia specifică va fi continuată sau introdusă la bolnavi aflați în treapta de severitate 2, 3.

Pierderea controlului AB impune creșterea treptei terapeutice. Oricare măsură de amplificare a tratamentului medicamentos este precedată de o evaluare riguroasă a diagnosticului, a respectării tuturor măsurilor de tratament non-medicamentos, verificarea aderenței, a asocierii altor boli, expuneri la triggeri și alte riscuri de agravare.

Trecerea pacientului într-o treaptă terapeutică superioară este variabilă, adaptată nivelului și duratei pierderii controlului. Opțiunile terapeutice trebuie precedate de identificarea fenotipului de AB și a mecanismului de boală subiacent.

Dacă evoluția a fost necontrolată pe termen lung (mai multe săptămâni) se introduce o cură scurtă de corticosteroizi orali și se crește nivelul tratamentului cu 1-2 trepte. Revenirea la treapta anterioară se poate tatona după 3-6 săptămâni, dacă s-a obținut un control adecvat al bolii.

Dacă controlul bolii a fost pierdut pe termen scurt (1-2 săptămâni) provocat de o infecție respiratorie superioară sau o expunere la alergen, tratamentul zilnic va fi suplimentat. La bolnavii sub tratament CSI-formoterol creșterea numărului de doze zilnice (sub control medical) duce la obținerea controlului AB în 3-10 zile.

♦ *În AB intermitent exacerbat* se introduce CSI zilnic câteva zile apoi se trece la o administrare intermitentă 3-4 săptămâni; tratamentul este adaptat particularităților bolnavului și nivelului sensibilizării.

♦ *În AB sever* Just J. (2012) aplicând un pachet de 19 variabile pentru încadrarea fenotipică la copii de 6-12 ani, a conturat două fenotipuri cu răspuns diferit la tratament (162):

- alergic, caracterizat prin polisensibilizare (alergeni inhalați și alimentari), eozinofilie, bazofilie, evoluție necontrolată sub doze mari CSI, mai multe spitalizări pentru exacerbări.

- fenotip obstructiv (non IgE) cu reducere mai severă a FEV_1, index de masă corporală crescut, neutrofilie, valori crescute ale imunoglobulinelor serice cu excepția IgE. Clasic AB neutrofilic obstructiv corelat cu inflamație de tip infecțios și obezitate, cunoscut inițial la adult, are o frecvență crescândă la adolescenți. Acest tip de inflamație se însoțește de evoluție necontrolată, rezistență la corticosteroizi, risc crescut de remodelare, scădere FEV_1.

Diferențierea acestor două fenotipuri la copii cu AB sever permite o abordare diferită. Strategia terapeutică a fenotipului eozinofilic se amplifică prin adăugarea unor medicamente ca omalizumab, anti Il-5 etc. În fenotipul obstructiv, neutrofilic, se recomandă asocierea tratamentului prelungit cu

Scanned with OKEN Scanner

macrolide la medicamentele antiastmatice corespunzătoare treptei de severitate (162,163).

Alte medicamente adiționale tratamentului comun, de control al AB persistent:

• Omalizumab (anti-IgE) este aprobat la copii de 6 ani sau mai mari cu AB alergic sever necontrolat prin medicamentele tratamentului comun, începând cu treapta 4 de tratament (GINA 2018) sau în treptele 5 și 6 (NAeP 2007). Diverse studii clinice, cu durată variabilă (28 săptămâni-2 ani), pe loturi de copii (6-18 ani) cu AB sever necontrolat de tratamentul comun administrat corect, au evidențiat efectele favorabile ale adiționării omalizumab, cu o frecvență variabilă dar semnificativă (date sistematizate de 164): reducerea dozei CSI (50-100% cazuri), reducerea frecvenței și severității exacerbărilor (43-83% cazuri), scăderea necesarului de corticosteroizi orali (doză, durată), scăderea numărului de zile simptomatice, reducerea FeNO, creșterea calității vieții. Omalizumab stimulează imunitatea înnăscută prin restaurarea producerii de IFNγ, reflectată de scăderea frecvenței infecțiilor cu RVU.

La copii cu fenotipuri de AB sever asociat cu sensibilizări multiple și multimorbidități alergice (DA, RA), eozinofilie, IgE total crescut, FeNO crescut, adiționarea omalizumab a fost urmată de răspuns clinic favorabil mai precoce și mai bun comparativ cu adulții, necondiționat de valorile markerilor de laborator menționați (165).

În RA asociată cu AB necontrolat adiționarea omalizumab la tratamentul comun a ameliorat prognosticul imediat al RA și controlul AB. Combinația omalizumab-imunoterapie specifică de alergen reduce simptomatologia severă a rinitei alergice sezoniere (Nayak A. 2003 citat de 166).

Omalizumab a fost administrat (după diverși autori) subcutanat în doză de 0,016 mg/Kg la fiecare 2-4 săptămâni sau oral (tablete) 75-375 mg la 2-4 săptămâni, evaluări ale rezultatului fiind efectuate după 24 sau 52 săptămâni, sau 1-2 ani de tratament; în general este un medicament bine tolerat. Efectele adverse raportate sunt predominant locale (urticarie, rush maculo-papulos, prurit, durere) și foarte rar anafilaxie, febră, cefalee, dureri abdominale, hematurie, hemoptizie, artralgie (167).

• Dupilumab este un anticorp direcționat împotriva subunității α comună receptorilor Il-4 și Il-13. Administrat (300 mg la 2 săptămâni timp de 24 săptămâni) la adolescenți peste vârsta de 12 ani (sau 18 ani, după majoritatea autorilor) și adulți cu AB sever sub tratament controller comun, suplimentat cu corticosteroizi orali, a exclus corticoterapia orală la 48% cazuri, a scăzut cu 59% frecvența exacerbărilor, a ameliorat FEV_1 și a redus semnificativ simptomele nazale ale RA asociată (3,168). Anticorpii anti-

Scanned with OKEN Scanner

dupilumab, detectați la un număr redus de bolnavi, nu au interferat cu răspunsul clinic favorabil la acest tratament.

Mai multe raportări conturează indicațiile dupilumab la copii cu AB eozinofilic sever asociat cu DA severă, RA și funcție pulmonară redusă.

• Mepolizumab și reslizumab sunt anticorpi monoclonali anti Il-5:

- Mepolizumab a fost aprobat ca tratament adițional în AB eozinofilic, cu exacerbări frecvente, refactar la tratamentul comun, suplimentat cu corticoterapie orală la copii peste vârsta de 6 ani. Administrarea subcutanată a mepolizumab în doză de 100 mg sau de 75 mg intravenos, la fiecare 4 săptămâni timp de 24 sau 32 săptămâni (în funcție de autor) a ameliorat controlul AB, a scăzut semnificativ necesarul de corticosteroizi oral și a redus simptomatologia RA asociate. Rezultatele cele mai favorabile s-au obținut la bolnavi care la debut aveau eozinofilia cu valoarea cea mai mare (peste 500/mmc.) și evoluția cea mai severă. Apariția auto-anticorpilor a dus la pierderea eficacității tratamentului (169).

- Reslizumab asministrat la adolescenți (peste 12 ani) și adulți cu AB parțial controlat de doze medii/mari de CSI, cu eozinofilie peste 400/mmc. Și una sau mai multe exacerbări în ultimele 12 luni, a redus exacerbările și a adus unele ameliorări ale funcției pulmonare. Doza a fost de 3 mg/Kg Intravenos la fiecare 4 săptămâni cu durata tratamentului de 16 sau 52 săptămâni (în funcție de autori). Au fost semnalate efecte adverse: agravarea AB, infecții respiratorii superioare, simptome rino-faringiene, foarte rar reacție anafilactică (170).

Strategia globală pentru prevenția și îngrijirea AB (2018) recomandă pentru cazurile cu AB eozinofilic sever necontrolat:

- mepolizumab subcutanat la copii cu vârsta ≥ 12 ani
- reslizumab intravenos la vârsta ≥ 18 ani
- benralizumab, antireceptor al Il-5, administrat subcutanat, la vîrsta ≥ 12 ani

Imunoterapia specifică alergenului (ITS) (vezi capitolul Tratamentul farmacologic și imunoterapia specifică în bolile alergice).

Reprezintă o terapie cauzală în AB alergic și în asocierea AB-RA/RCA. Administrarea de doze crescânde de alergen poate induce o toleranță cu beneficiu clinic constând în reducerea simptomelor, a HRB, reducerea necesarului de medicamente, reducerea riscului sensibilizărilor adiționale și întârzie sau exclude apariția AB la bolnavii cu RA (171).

Majoritatea studiilor privind efectele ITS s-au adresat astmului bronșic ușor, mai ales în co-morbiditate cu RA sau rino-conjunctivita alergică. Riscul de atac astmatic sub ITS cu preparate clasice de alergeni a fost înregistrat la bolnavi cu FEV_1 < 70%. Rezultatele cele mai bune se obțin cu

Scanned with OKEN Scanner

extractele care conțin un singur alergen (acarieni, polen, pisică, alternaria) în monosensibilizări. ITS nu exclude măsurile de reducere /eliminare a expunerii bolnavului la alergeni (172).

Imunoterapia injectabilă clasică cu mixtură de extracte de alergeni a ameliorat funcția pulmonară și a redus medicația AB, influențând mai puțin prognosticul tardiv (173). Numeroase raportări ulterioare au demonstrat eficacitatea ITS în AB alergic, pe măsura avansării metodelor de purificare și preparare a alergenilor vaccinali.

Meta-analiza a 40 studii având ca obiectiv prezentarea rezultatelor ITS subcutanată și sublinguală în astmul pediatric, a evidențiat (cu argumente puternice) efectul ITS subcutanat de reducere a utilizării medicamentelor de control pe termen lung și, mai puțin, îmbunătățirea calității vieții și a funcției pulmonare. ITS sublinguală nu a acumulat dovezi suficiente privind ameliorarea consumului de medicament și a funcției pulmonare (evaluată prin FEV_1). Rezultatele privind limitarea simptomelor AB și prezentările în urgență au fost analizate heterogen. Reacțiile locale și sistemice sunt relativ frecvente (mai ales în ITS subcutanat) dar anafilaxia este raportată rar (174).

Evaluarea ITS este influențată de diversitatea protocoalelor și a căilor de administrare a alergenului, de calitatea produsului folosit, vârsta bolnavilor, natura alergenului sensibilizant, durata tratamentului.

ITS sublinguală pentru acarieni este mai eficientă la copii, comparativ cu adulții, favorizând frecvent excluderea corticoterapiei. Mai puțin concludente sunt rezultatele ITS cu polen de ierburi, alergeni proveniți de la animale sau mucegaiuri (Alternaria cladosporium).

ITS sublinguală cu extract total de alergen (acarieni) aplicată ca tratament adițional la doze mici de CSI (adulți, copii) reduce frecvența și severitatea exacerbărilor în AB ușor și moderat cu $FEV_1 > 70\%$, asociat cu RA (Normansell R. 2015 citat de 3).

În ultimii ani s-au acumulat dovezi predominant experimentale privind eficacitatea crescută a ITS cu proteine alergenice purificate sau alergeni recombinanți. Hesse L. și colab. (2018) aplicând imunoterapie subcutanată cu Der p1 și Der p2 (alergeni purificați din D.pteronisinus) la șoareci cu AB alergic, a obținut supresia HRB și a inflamației, supresia Th2 și reducerea activării celulelor epiteliului respirator ca răspuns la stimularea cu acarian (175).

ITS subcutanată sau sublinguală aplicată timp de 3 ani la copii cu RA moderată/severă, necontrolată medicamentos, provocată de alergia la polen, a fost benefică pentru reducerea simptomelor nazale și profilaxia AB, cel puțin timp de 2 ani după întreruperea tratamentului (momentul evaluării), dar beneficiul profilactic pe termen lung nu a fost demonstrat (176).

Scanned with OKEN Scanner

ITS nu va fi inițiată la bolnavi cu AB necontrolat deoarece există riscul declanșării unei bronhoconstricții severe însoțită de reacție sistemică; este contraindicată în AB persistent sever. Nu este încă recomandată sub vârsta de 5 ani.

Efectele adverse sunt rare: șoc anafilactic raportat în administrarea subcutanată și efecte locale (prurit, edem), probleme gastro-intestinale ușoare sau medii în tratamentul sublingual. ITS pe cale subcutanată se va desfășura în servicii specializate, asigurate pentru intervenții de urgență; tratamentul sublingual necesită supraveghere medicală, cel puțin la debut (Abramson M.J. și colab. 2010 citat de 172).

Tratament anti-infecțios și imunomodulator în AB la copii

Medicamente antivirale **(**date sistematizate de 177**)** (178)

- Inhibitori ai atașării sau intrării virusului în celula gazdă:
  = palivizumab, prima generație de anticorpi monoclonali anti-proteină de fuziune a VRS, administrați i.m/i.v., reduc severitatea bronșiolitei și a wheezing-ului recurent și profilactizează infecția cu VRS la prematuri.
  = motavizumab, a doua generație eficientă de anticorpi monoclonali anti-VRS, au intrat deja în studii clinice de fază III.
  = alte medicamente: amantadina (anti virusuri influenzae); GS-5806 (anti VRS oral); pleconaril, tremacamra, vapendavir (anti picornavirusuri); rimantadina (anti virus influenzae); gamaglobulina (împotriva unei multitudini de virusuri).
- Inhibitori ai replicării virale: ALN-RSV01 (anti VRS); IFN-alfa, beta și lambda, ribavirin, favipiravir (împotriva unei multitudini de virusuri); rupintrivir (anti picornavirusuri).
- Inhibitori ai eliberării virusului introduși în tratamentul infecțiilor cu virus influnzae: laninamivir, oseltamivir, peramivir, zanamivir.

Tratamentul cu antibiotice

Prescripțiile frecvente de antibiotice pentru infecțiile tractului respirator și pentru exacerbări ale WR/AB (nu întotdeauna justificate) la copii începând cu vârste foarte mici, se reflectă asupra dezvoltării imunității intestinale și generale și agravează riscul de sensibilizări. Aceste efecte sunt provocate de perturbarea microbiomului și uneori de sensibilizarea la antibiotice.

Totuși, macrolidele sunt recomandate frecvent, în administrare prelungită, în tratamentul infecțiilor de tract respirator inferior deoarece s-au dovedit benefice în anumite fenotipuri de AB, aflate sub corticoterapie îndelungată, complicate cu infecții cu bacterii atipice. În afara efectului

Scanned with OKEN Scanner

bacteriostatic au proprietăți anti-inflamatorii și anti-virale. AB neutrofilic poate fi ameliorat prin tratament cu macrolide (179).

Agoniști ai receptorilor Toll-like

TLR4, TLR7, TLR8, TLR9 asigură prima linie de apărare a căilor respiratorii prin recunoașterea microorganismelor invadante. Semnalele lor amplifică activitatea sistemului înnăscut în producerea de citokine pro-inflamatorii, chemokine, proteine anti-microbiene (limitând multiplicarea și invazia bacteriană), acționând și ca imunomodulatori.

CYTOO3A (QbG10), agonist al TLR9, contribuie la tratamentul rinitei alergice și a rino-conjunctivitei. Administrat singur sau în combinație cu extractul alergenic specific folosit în imunoterapie, ameliorează global evoluția clinică, inclusiv a AB asociat. De asemenea, a fost semnalată poziționarea ca tratament adițional pentru ameliorarea AB moderat sever, cu posibilitatea reducerii corticoterapiei. Medicamentul se află încă în obiectivul studiilor clinice (180).

Tratamentul cu anti-oxidanți (date sistematizate de 177)

Stresul oxidativ este un factor patogenetic important în inițierea, HRB și remodelarea căilor respiratorii în AB. în condiții normale modularea stresului oxidativ este efectuată de un echipament enzimatic anti-oxidativ, cele mai importante fiind superoxid dismutaza, catalaza, grupul glutation (peroxidaza, transferaza și reductaza) și de anti-oxidanții non-enzimatici.

Anti-oxidanți non-enzimatici (funcția și sursele dietetice):

- vitamina A inhibă peroxidarea lipidelor; surse importante sunt: spanac, cartofi dulci, morcov, salată verde, brocoli, tomate, varza de Bruxelles și alte vegetale care conțin cantități mai mici.

- vitamina C neutralizează peroxidul de hidrogen, superoxidul și radicalii hidroxil; surse: legume și fructe crude.

- vitamina E anihilează radicalii lipidici peroxil prin transferarea atomilor de hidrogen. Sursa: uleiuri vegetale, fructe non-citrice, nuci, semințe.

- beta-caroten captează oxigen molecular; surse: cartofi, ficat, spanac, pește, morcov.

- melatonina, hormon sintetizat din serotonină în glanda pineală, are efect în neutralizarea radicalilor hidroxil și peroxil, CO_3, NO_2, O_2 și HOCl; sursa dietetică: ovăz, ciuperci.

- resveratrol este o fitoalexină cu efect protector al epiteliului pulmonar, reduce sintetaza inductibilă a monoxidului de azot, blochează eliberarea Il-8 și a GM-CSF din macrofagele albeolare etc. Sursa: semințele de grape-fruit.

- pycnogenol, mixtură de bioflavonoide solubile în apă, extrase din pin maritim franțuzesc, cu rol anti-oxidant. Reduce nivelul leucotrienelor din

Scanned with OKEN Scanner

urină și îmbunătățește funcția pulmonară la copii cu AB (vârsta studiată 6-18 ani).

- Cu, Mn, Se, Zn sunt co-factori ai unor importante enzime anti-oxidante.

Vitamina D

Studii epidemiologice au demonstrat o asociere pozitivă între frecvența deficitului vitaminei D și frecvența AB.

Administrată ca tratament (prevenție secundară) în AB la copii reduce numărul atacurilor acute infecțioase și numărul de exacerbări. Doza este individualizată în funcție de valoarea serică a metaboliților vitaminei D, care trebuie menținută la nivel optim (181).

Probiotice (vezi capitolul Posibilități și limite în profilaxia alergiei).

Prin modificarea microbiotei probioticele modulează răspunsul imun al gazdei. Deși studiile experimentale și clinice nu au adus dovezi sigure privind rolul lor profilactic și/sau curativ în alergii și AB, efectele pozitive semnalate în tratamentul dermatitei atopice ar putea să le recomande ca tratament adițional în fenotipul AB asociat cu DA.

Tratament cu imunostimulante bacteriene

Imunoterapia non-specifică cu imunostimulante de origine bacteriană se adresează epiteliului respirator și populației de celule asociate mucoasei (celule dendritice, LB, plasmocite, LT, NK). Acționează prin creșterea producerii de IgA specifice componentelor bacteriene conținute în imunostimulant, în agregatele limfoide ale mucoasei.

Imunostimulantele, denumite și „vaccinoide", activează receptorii toll-like, declanșează diferențierea monocitelor circulante în celule dendritice imature care în final migrează în mucoasa respiratorie, se maturizează și răspund specific la antigenii bacterieni administrați (Hollams P., Holt P.C. și colab. citat de 182).

În condiții obișnuite răspunsul specific antibacterian se obține numai după o încărcătură bacteriană puternică anterioară (infecție), ceea ce justifică imunoterapia non-specifică în infecțiile respiratorii recidivante. Imunomodulatoarele pot fi administrate nazal, orofaringian, sublingual, parenteral, gastrointestinal, efectele protectoare pe mucoasă a căilor respiratorii superioare și inferioare fiind facilitate de transport prin sistemul limfatic.

Pe lângă efectul de reducere a frecvenței infecțiilor respiratorii, imunostimulantele bacteriene reduc frecvența și severitatea atacurilor de wheezing atât în AB indus viral cât și în cel alergic, efect datorat recrutării de celule Treg. în mucoasa respiratorie. Celulele dendritice activate reglează balanța LTreg./LTh1/LTh2 indiferent de calea de administrare a lizatului bacterian (sublingual, oral sau parenteral) (183).

Scanned with OKEN Scanner

Adiționarea „vaccinoidelor" la tratamentul anti-inflamator cronic combinat (CSI-MoNa) ameliorează net evoluția clinică a AB persistent la toate vârstele copilăriei (184).

Reducerea riscului de infecție prin tratament cu lizate bacteriene se însoțește de reducerea riscului de sensibilizare la antigeni bacterieni, verigă importantă a patogeniei AB alergic, mai ales la cei sensibilizați la acarieni (cunoscuți ca transportori de antigeni bacterieni). La preșcolari cu WR reducerea frecvenței infecțiilor respiratorii acute sub imunostimulare cu lizate bacteriene, a scăzut frecvența exacerbărilor (38% cazuri protejate), diferența fiind semnificativă față de cei netratați (185).

Tratamentul cu lizat bacterian polivalent a redus necesarul de medicamente anti-inflamatoare de control al AB, numărul exacerbărilor și numărul zilelor de spitalizare la preșcolari cu AB indus viral și/sau alergic cu infecții respiratorii recidivante (cel puțin 8 episoade de infecții superioare/inferioare sau cel puțin 3 episoade de pneumonie în ultimele 12 luni)(186).

Salinoterapia

Integrată în programul complex de tratament al AB accelerează obținerea controlului bolii. Beneficiază bolnavii cu simptome controlate sau parțial controlate, cu avizul medicului specialist.

Beneficiile aerosolilor din salinele naturale (sistematizat după 187):

• Prin efect osmotic scad edemul mucoasei respiratorii, scad vâscozitatea secrețiilor și permit eliberarea căilor respiratorii.

• Reduc potențialul de multiplicare al bacteriilor și favorizează „curățirea" focarelor de infecție (reduc biofilmul bacterian din căile respiratorii, care conține bacterii rezistente la antibiotice).

• Reduc hipertrofia vegetațiilor adenoide.

• Contribuie la ameliorarea inflamației cronice din sinusuri și din urechea medie prin fluidizarea secrețiilor și reducerea celularității infiltratului inflamator.

• Reduc nervozitatea, starea de agitație și cresc capacitatea de concentrare și învățare. Aerul salin aduce beneficii endocrine, metabolice și neuronale.

• Au efect complex anti-inflamator la nivelul bronhiilor prin ameliorarea reactivității sistemului imun și scăderea sintezei de IgE, corectează pH-ul focarului inflamator prin îmbunătățirea metabolismului oxidativ, reduc celularitatea infiltratului inflamator.

• Concentrația crescută de ioni de calciu în aerul inspirat (urmare a condensării vaporilor) alături de sodiu și magneziu influențează mișcările electrolitice celulare, activitățile enzimatice, elimină toxine, ameliorează

Scanned with OKEN Scanner

controlul sistemului nervos vegetativ asupra circulației și mușchiului neted din căile respiratorii.

• Reduc HRB ca urmare a reglării controlului sistemului nervos vegetativ, a reducerii inflamației și prin efectul ionizării negative a aerului din salină. Clinic se reflectă prin scăderea numărului și intensității crizelor de astm, ameliorarea funcției respiratorii și a capacității de efort.

• Concentrația mai mare de CO_2 din aerul salinei stimulează centrii respiratori și activează ventilația pulmonară rezultând relaxare și refacerea metabolismului energetic.

Aerosolii pot fi absorbiți și prin pielea expusă contribuind la ameliorarea afecțiunilor alergice/infecțioase cutanate.

Salinoterapia este recomandată în anotimp intermediar (primăvara, toamna) pentru a evita expunerea copilului la diferențele mari de temperatură dintre mediul din salină și cel din exterior. Durata curei este de 10-12 zile cu o expunere la aerul din salină de la 30 minute la 4 ore pe ședință.

Nu se întrerupe tratamentul medicamentos la copilul aflat sub tratament cronic de control al AB.

Înainte de a hotărî cura de salină vor fi tratate obstrucția nazală și alte eventuale co-morbidități. În salină se încurajează mișcarea (joaca), se degajează nasul de secreții și se schimbă rapid lenjeria umezită prin transpirație.

Contraindicațiile salinei: alte boli cronice pulmonare, cardiopatiile, hipertensiunea arterială, epilepsia, hipertiroidia, claustrofobia.

Tratamentul exacerbărilor AB

Elemente de fiziopatologie

Alterarea raportului ventilație/perfuzie, menținerea perfuziei în alveolele atelectaziate, deschiderea șunturilor anatomice vasculare și hipoventilația sunt cauze de hipoxie, retenție a CO_2 (când FEV_1 este mai mic de 20%) și acidoza respiratorie. În cele mai frecvente situații (exacerbări ușoare/moderate) hiperventilația indusă de hipoxie menține $PaCO_2$ normală sau redusă.

Scăderea oxigenării sângelui arterial se însoțește de creșterea ventilației în funcție de chimio-sensibilitatea individului la hipoxie. Clinic, obstrucția semnificativă se reflectă prin antrenarea mușchilor respiratori accesori, în special a sterno-cleido-mastoidianului și puls paradoxal; se asociază iritabilitate, paloare și cianoză.

Răspunsul redus la hipoxie (clinic absența semnelor de luptă) predispune bolnavul la atacuri astmatice fatale. Această situație a fost pusă pe seama unor anomalii genetice pre-existente și/sau adaptare la recurențele hipoxiei a bolnavilor cu exacerbări frecvente și severe (103).

Scanned with OKEN Scanner

Recomandări generale pentru abordarea terapeutică imediată (3,4,188)

• BASD (salbutamol) administrat repetat asigură combaterea temporară a simptomelor exacerbărilor până la înlăturarea factorilor trigger și readaptarea schemei (medicamente, doze) tratamentului de fond. La bolnavi aflați sub tratament cronic, BASD intervin ca supliment „la nevoie" în cazul apariției simptomelor exacerbării; răspunsul favorabil se obține în 1-2 zile.

• La bolnavul aflat sub tratament cronic se recomandă dublarea dozei (sau mai mult, până la doza maximă admisă) a CSI timp de 5-7 zile, asociind BASD în regimul administrărilor repetate, dirijat de parametrii clinici și spirometrici.

• Combinația CSI doze mici/formoterol administrată repetat până la maximum 72 mcgr/zi, la copii mai mari de 12 ani. Măsura se bazează pe intrarea rapidă în acțiune a formoterolului.

• Menținerea combinației CSI doze mici/formoterol, administrată repetat (până la 72 mcgr/zi formoterol) crescând doza CSI din altă sursă destinată monoterapiei inhalate; se asociază BASD la nevoie.

• Corticosteroizi oral se asociază tratamentului bronhodilatator dacă:

- în 24-48 ore nu s-a obținut răspuns favorabil la tratamentul imediat menționat mai sus
- istoricul bolnavului este încărcat de exacerbări severe
- starea clinică și parametri spirometrici se deteriorează ($FEV_1 < 60\%$)

La copii de 6-11 ani se recomandă prednisolon în doză de 1-2 mg/Kg/zi (maximum 40 mg/zi) timp de 3-5 zile, la adolescenți și adulți 40-50 mg/zi timp de 5-7 zile. Pentru întreruperea tratamentului nu este necesară reducerea treptată a dozei (această măsură se aplică după o corticoterapie cu durata de 2 săptămâni sau mai mult).

După remisiunea exacerbării se recomandă evaluarea simptomelor și a funcției pulmonare încă 1-2 săptămâni pentru aprecierea nivelului de control al AB și identificarea riscurilor de exacerbare. După 2-4 săptămâni un bun control al bolii permite revenirea la tratamentul de fond anterior exacerbării.

Modularea tratamentului în funcție de severitatea exacerbării

Simptomele exacerbării pot apare acut sau progresiv (subacut) cu potențial de agravare. Agravările se produc frecvent noaptea favorizate de amplificarea inflamației și a HRB prin hipertonie vagală.

În exacerbările ușoare/moderate bolnavul prezintă simptome respiratorii caracteristice acutizării astmului dar nu este agitat, poate sta în poziție culcat, vorbește în fraze, frecvența respiratorie este crescută dar nu utilizează musculatura respiratorie accesorie, pulsul se menține sub 120 bătăi/minut, saturația în oxigen este mai mare de 90-95%, PEF mai mare de 50%. În aceste condiții tratamentul se desfășoară la domiciliu.

Scanned with OKEN Scanner

Planul terapeutic scris, obținut la prima întâlnire cu medicul, orientează părinții pentru recunoașterea agravării și introducerea imediată a tratamentului bronhodilatator. Un plan scris poate reduce cu 70% riscul de agravare și deces (62).

Exacerbările ușoare se pot trata *la domiciliu*:

- Prima linie de tratament constă în administrarea BASD pe cale inhalatorie (MDI-spacer) 2-10 pufuri (200-1000 μg) la fiecare 20 minute timp de 1 oră; în nebulizări doza va fi de 2,5-5 mg administrată în același ritm (4). Frecvent se obține rezoluția simptomelor, creșterea PEF (la 80%), saturația în oxigen mai mare de 94% (în aerul încăperii), încă din această primă etapă de tratament, menținându-se cel puțin 4 ore. Administrările repetate de salbutamol cresc fluxul sanghin pulmonar în ariile neoxigenate ale plămânului apărute în exacerbări.

În formele hipersecretorii se recomandă ipratropium bromid (anticolinergic) care se administrează adițional la salbutamol fie câte 2 pufuri (80 mcg), fie nebulizat (250 mcg), la fiecare 20 minute în prima oră de tratament.

Dacă nu se obține rezoluția simptomelor și este necesară administrarea de salbutamol mai frecvent decât la 3 ore, va fi solicitat consultul medical.

- Corticoterapia la domiciliu se introduce alegând una din modalitățile recomandate pentru abordarea terapeutică imediată. Cea mai frecventă atitudine în practica curentă este administrarea orală de prednison sau metilprednisolon. Introducerea tratamentului cortizonic la domiciliu este controversată, fiind necesară și asocierea oxigenoterapiei (eventual există oxigen portabil la domiciliu) (3).

Istoricul severității exacerbărilor anterioare influențează hotărârile terapeutice imediate. În cazul exacerbărilor frecvente și severe (cu risc vital), cu debut abrupt, este necesară existența la domiciliu a unui autoinjector cu epinefrină și oxigen portabil (189).

Exacerbările severe se recunosc după agravarea dispneei și a sindromului de luptă respiratorie, polipnee, wheezing în inspir și expir, vorbirea numai în cuvinte separate, rare, ortopnee, agitație și confuzie; tahicardie (puls mai mare de 120/minut), PEF sub 40%, saturația în oxigen sub 90% în aerul camerei, $PCO_2 \geq 42\%$.

În forma foarte severă, cu risc vital, dispare simptomul wheezing, respiră dificil cu balans toraco-abdominal, este incapabil să vorbească, este hiporeactiv; puls bradicardic greu de perceput, PEF mai mic de 25%, perturbare severă a gazelor respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomele de severitate apărute sub tratament aplicat la domiciliu sau prezente încă de la debut impun adresarea imediată la serviciul de urgență.

♦ În serviciul de urgență tratamentul cuprinde:

- Oxigenoterapie (oxigen umidificat) administrată prin tub nazal sau mască, ghidat de pulsoximetru, urmărindu-se obținerea unei saturații de 94-98% la copii de 6-11 ani și 93-95% la cei peste 12 ani. Hipoxemia antrenează hipertensiune arterială pulmonară, bronhoconstricție, diminuarea transportului de oxigen, ceea ce afectează sever metabolismul miocardic (în exacerbare consumul miocardic de oxigen este crescut) (62).

- Salbutamol inhalat în doze repetate, 2-10 pufuri administrate cu spacer și mască, la fiecare 20 minute timp de 1 oră. Dacă nu se obține un răspuns clinic corespunzător se poate asocia ipratropium câte 2 pufuri (80 mcg) sau nebulizat 0,25-0,5 mg la fiecare 20 minute timp de 1 oră asociat la salbutamol; ipratropium se asociază în formele hipersecretorii (4).

Se continuă administrarea oxigenului încă cel puțin 20 minute după salbutamol pentru a compensa anomalia posibilă a raportului ventilație/perfuzie provocată de bronhodilatator.

Bronhodilatatorul se poate administra în regim continuu, diluat într-o seringă automată care alimentează permanent un nebulizator prin care trec cel puțin 6 litri oxigen/minut. Doza de salbutamol va fi 0,1-0,3 mg/Kg/oră la copilul ne intubat și se poate ridica la 2-3 mg/Kg/oră la cel ventilat.

Clasic s-au recomandat aerosoli cu adrenalină 1‰ în doză de una fiolă/10 Kg greutate corporală (maximum 3 fiole), diluată în ser fiziologic; poate fi vehiculată cu oxigenul și corticosteroizi inhalați.

Epinefrina i.m. 0,01 mg/Kg (maximum 0,3 mg la o administrare), repetată la 15-20 minute; este indicată dacă se asociază anafilaxie sau angioedem.

Încă de la internare se evaluează și se corectează nevoia de hidratare.

- Corticoterapia, componentă importantă a tratamentului, se introduce încă din prima oră de tratament în serviciul de urgență. Calea orală (dacă este posibilă) este tot atât de eficientă ca și cea intravenoasă; efectul benefic apare în 4 ore.

Prezența dispneei severe, a vărsăturilor sau intubația și ventilația asistată, impun corticoterapie parenterală. Se poate administra intravenos:

= hemisuccint de hidrocortizon: doza start 7 mg/Kg urmată de 7 mg/Kg/24 ore împărțită în prize la 6 ore.

= metilprednisolon doză de încărcare 2 mg/Kg administrată lent în 10 minute, urmată de 4 mg/Kg/24 ore împărțit în doze reparti-

Scanned with OKEN Scanner

zate la 6 ore. În programul GINA 2014 se recomandă metilprednisolon 1 mg/Kg la 6 ore, o singură zi.

= dexametazonă fosfat doză de încărcare 0,3 mg/Kg urmată de 0,3 mg/Kg/24 ore în perfuzie continuă.

- Corticoterapia pe cale inhalatorie administrată în doze mari în prima oră, în serviciul de urgență, poate evita nevoia de spitalizare (190). Asocierea corticoterapiei inhalate la corticoterapia orală reduce riscul recurenței exacerbărilor; sunt recomandate doze inhalate mari încă de la prima oră de internare (62).

- Corticoterapia sistemică (calea preferată fiind cea intravenoasă) este recomandată în următoarele situații:

= tratamentul inițial cu BASD nu a ameliorat simptomele atacului acut.

= bolnavul a dezvoltat exacerbarea fiind sub tratament cu corticosteroizi oral.

= istoricul exacerbărilor tratate cu corticosteroizi oral este încărcat.

- Sulfat de magneziu a fost propus ca tratament adițional în atacul de astm deoarece produce relaxarea mușchiului neted bronșic și inhibă contracția. Acest efect bronhodilatator se datorează abilității magneziului de a bloca influxul ionilor de calciu în mușchiul neted al sistemului respirator (191). Sulfatul de magneziu a fost recomandat pentru administrare intravenoasă, în perfuzie, la copii cu hipoxemie persistentă ($FEV_1 < 60\%$) după 1 oră de tratament cu BASD; rezultatul este controversat. Blitz M. și colab. (2005) au demonstrat efectul benefic al sulfatului de magneziu administrat în aerosoli singur sau în combinație cu beta 2 agoniști (192). Doza variază după autori; de exemplu Mangat H.S. 1998 (citat de 192) a propus 95 mg sulfat de magneziu în soluție izotonică nebulizat împreună cu salbutamol la fiecare 20 minute, 4 administrări (total 380 mg).

În serviciul de urgență evaluarea frecventă a stării clinice și a funcției pulmonare permite sesizarea momentului optim pentru reducerea ritmului și intensității tratamentului sau deteriorarea și necesitatea spitalizării în serviciul de terapie intensivă.

Decizia pentru spitalizare este influențată de (193):

- lipsa răspunsului clinico-biologic după una oră de tratament intensiv în unitatea de urgență și deteriorarea severă a stării bolnavului (alterarea progresivă a statusului mintal, stare de epuizare cu ștergerea semnelor de luptă respiratorie, bradicardie, hipoxie severă, $PCO_2 \geq 42$ mm.Hg.

- FEV_1 sau PEF în faza de pre tratament au fost mai mici de 25% și după tratamentul în unitatea de urgență au rămas mai mici de 40%

Scanned with OKEN Scanner

- alte considerente care determină spitalizarea imediată rezultate din istoricul factorilor de risc pentru morbiditate și deces:

= două sau mai multe spitalizări, trei sau mai multe vizite în departamentul de urgență în ultimul an.

= istoric de exacerbări severe care au necesitat intubație, istoric de episoade de asfixie brutală.

= variații diurne mari ale PEF.

= utilizarea a mai mult de două canistre de BASD în ultima lună și/sau exces de pufuri BASD în ultimele 24 ore.

= răspuns redus la corticosteroizi administrați sistemic.

= fumător sau expus fumatului pasiv, consumator de alcool și/sau droguri.

= sex masculin, greutate mică la naștere, familie săracă, mama sub vârsta de 20 ani, lipsa unui tratament de specialitate, lipsa aderenței la tratament, percepție redusă a simptomelor AB și/sau ale exacerbării, psihopatologie a părinților și/sau a copilului.

♦ În serviciul de terapie intensivă al spitalului:

- Se continuă măsurile de bază constând în oxigenoterapie, administrarea frecventă sau continuă de bronhodilatator (eventual asociat cu ipratropium, dacă nu a fost administrat anterior), corticoterapie sistemică; dozele și frecvența administrărilor variază în funcție de starea bolnavului. Răspunsul va fi evaluat clinic și prin monitorizarea gazelor respiratorii, frecvența respirației și a pulsului, electrocardiograma, evaluarea stării de hidratare, electrolitemia, echilibrul acido-bazic, radiografia toracică dacă se suspectează o complicație pulmonară, hemoleucograma, explorarea existenței unei infecții.

Administrarea continuă sau repetată insistent a BASD se însoțește frecvent de tremor, iritabilitate, tahicardie, hipokaliemie.

- Teofilina administrată intravenos este rezervată numai formelor severe când nu s-a obținut răspuns la nebulizările cu salbutamol și ipratropium și corticosteroizi intravenos. Efectele adverse frecvente impun monitorizarea teofilinemiei (valoare ideală 10-20 mcg/ml).

= doza de încărcare este de 6 mg/Kg în perfuzie de 10-20 minute; se reduce la jumătate dacă bolnavul a primit teofilină în ultimele 6 ore.

= doza de întreținere (perfuzie intravenoasă) este de: 0,85 mg/Kg/oră pentru copilul în vârstă de 1-6 ani, 0,65 mg/Kg/oră la copilul de 7-16 ani și 0,45 mg/Kg/oră la adolescent.

= dacă administrarea anterioară de teofilină (înaintea dozei de încărcare) a fost corectă și nivelul seric este situat în intervalul terapeutic, se trece direct la doza de întreținere.

Scanned with OKEN Scanner

- Hidratarea prudentă a bolnavului este obligatorie ținând seama că ingestia orală este scăzută sau imposibilă și pierderile respiratorii/transpirație sunt mari în condițiile asocierii creșterii secreției de ADH în AB sever.

- Oxigenoterapia (oxigen umidificat administrat prin canulă nazală, mască, cort) este ghidată de pulsoximetru urmărindu-se obținerea unei saturații mai mari de 90%; se evită oxigenarea cu flux crescut (100%) (194).

În cazul lipsei de răspuns la oxigenoterapia standard se recomandă Heliox, mixtură helium: oxigen (70:30), care scade rezistența căilor aeriene inducând o ameliorare în 20 minute.

- Intubația și ventilația asistată/controlată, în condiții de anestezie generală și blocadă neuro-musculară, se practică în următoarele situații:

= bolnav cu semne de „epuizare" respiratorie
= prezența tulburărilor de conștiență (obnubilare, somnolență, comă)
= hipoxemie severă ($PaO_2 \leq 50$ torr), hipercapnie severă ($PaCO_2 \geq 60$ torr)
= prezența tulburărilor hemodinamice severe
= stop respirator

Durata ventilației este, frecvent, de 1-2 zile; foarte rar, în obstrucția severă cu insuficiență respiratorie progresivă, ventilația durează zile sau săptămâni însoțindu-se de atrofie musculară agravată de miopatia cortizonică.

- Măsuri contraindicate: anxiolitice și hipnotice, mucolitice, antibiotice (admise în infecții bacteriene dovedite), kinetoterapie, hidratare excesivă.

- Antihistaminicele nu au efect asupra exacerbării astmului; se administrează numai la bolnavii care asociază RA, CA, DA.

- Administrarea antileucotrienelor în criza AB este cotroversată.

Managementul crizelor severe și foarte severe în centre specializate ameliorează net prognosticul vital, decesul fiind foarte rar; cele mai multe decese s-au raportat la domiciliu sau înainte de a ajunge într-o unitate de urgență sau în spital.

♦ Externarea din spital este posibilă atunci când bolnavul este capabil să părăsească patul, să mănânce și să bea. Planul terapeutic oferit bolnavului la externarea din serviciul de urgență sau spital cuprinde (3,62):

- se introduc CSI dacă nu erau recomandați anterior exacerbării; la bolnavul aflat sub CSI se va administra o doză din treapta superioară pentru următoarele 2-4 săptămâni. Se verifică aderența la această recomandare.

- se asociază corticosteroizi oral pentru 3-5 zile (prednisolon 1-2 mg/Kg/zi, maximum 40 mg/zi). În exacerbările induse de infecții virale poate fi necesară prelungirea corticoterapiei orale până la 10 zile. Asocierea corticoterapiei orale cu CSI reduce riscul recăderii exacerbării.

Scanned with OKEN Scanner

- se recomandă continuarea tratamentului cu BASD la nevoie; dacă în spital a primit ipratropium, la externare va fi întrerupt.
- se oferă familiei informații privind: riscul de recădere al exacerbării, semnele de recunoaștere a agravării, identificarea factorilor trigger, depistarea și tratamentul co-morbidităților (rinosinuzită, reflux gastro-esofagian, obezitate etc.)
- se verifică cunoștințele bolnavului/familiei privind AB, măsurile pentru înlăturarea/reducerea factorilor de risc pentru exacerbare și aderența la tratament.
- se verifică cunoștințele privind tehnica administrării medicamentelor.
- se planifică controlul pentru evaluarea evoluției AB la 2-7 zile de la externare, apoi după 1-2 luni, când se aplică chestionar de calitate a vieții.

Variabilitatea genetică a receptorilor medicamentelor determină răspunsuri diferite la tratamentul comun. Au fost identificate polimorfisme ale genelor receptorilor beta-adrenergici, muscarinic M_2, histaminici (cu precădere H_1, ai glucocorticosteroizilor și/sau al promoterului 5-lipooxigenazei. Se asociază polimorfisme ale genelor implicate în combaterea stresului oxidativ, în reducerea metaboliților poluanților etc. Studiul farmacogenetic este important pentru evaluarea individualizată a răspunsului la tratamentul comun și recomandarea la timp a tratamentelor biologice (195).

Particularități ale tratamentului medicamentos pe cale inhalatorie

Avantaje:

- doza terapeutică a medicamentelor este mai mică față de cea din administrările sistemice.
- incidența efectelor sistemice este foarte mică.
- debutul acțiunii medicamentului este rapid.

Rezultatele depind de:

- afinitatea medicamentului pentru receptor; farmacogenetica receptorului.
- concentrația medicamentului pe particulă și dimensiunile particulelor; peste 6 microni se opresc majoritar la nivelul laringelui, sub 1 micron se elimină rapid în expir.
- calitatea medicamentului
  = budesonid, ciclesonid, fluticazona propionat, mometazona furoat au o depozitare faringiană mai mică
  = beclometazona dipropionat are depozitare oro-faringiană crescută favorizând absorbția și efectele sistemice; se recomandă evitarea sub vârsta de 6-7 ani. Administrarea cu spacer scade depozitarea oro-faringiană.

Scanned with OKEN Scanner

- metoda de administrare: administrarea directă cu spray dozator presurizat, la copii peste 7 ani a favorizat depozitare oro-faringiană mai mare și în căile intra-pulmonare mai mică comparativ cu administrarea prin intermediul unui spacer. Cu cât copilul este mai mic riscul depozitării oro-faringiene este mai mare datorită dimensiunilor mici ale căilor respiratorii superioare. Administrarea corectă constând în atașarea la spray a unui spacer cu mască adecvată vârstei ameliorează distribuția medicamentului (crește depozitarea pulmonară).

Dispozitive de eliberare a medicamentelor cu administrare inhalatorie

Spray dozator presurizat (MDI-inhalator cu doză medie presurizată)

Administrarea medicamentului prin inhalare directă întâmpină dificultăți sub vârsta de 8-10 ani deoarece, frecvent, nu se realizează un inspir lent și profund însoțit de activarea spray-ului (lipsă de coordonare mână-inspir, bolnavul își oprește inspirul în momentul apăsării). Până la 80% din doza administrată rămâne în oro-faringe; aproximativ 50% dintre copiii de vârstă școlară care folosesc direct spray-ul dozator (fără mască, volumatic sau piesă bucală) au un beneficiu redus al tratamentului cu CSI prin depozitare oro-faringiană crescută.

Tehnica utilizării MDI:

- nu va fi ținut în frigider deoarece scade doza eliberată
- va fi bine agitat înainte de folosire pentru a obține dispersia medicamentului în substanța vehiculantă (freon, hidrofluoroalcan)
- după un exercițiu inspir-expir profund de acomodare se prinde etanș în gură piesa bucală, se activează dispozitivul (apăsare) concomitent cu declanșarea unui inspir profund și lent (10 secunde sau cât este confortabil), o apnee scurtă urmată de eliminarea aerului pe nas.
- la copii mai mici (sub vârsta de 8 ani) se recomandă atașarea la spray-ul dozator presurizat a unei camere de inhalare (cu dimensiunea 200-700 ml în funcție de vârsta bolnavului) care eliberează medicamentul prin mască facială (sub vârsta de 4 ani) sau piesă bucală (peste 4-6 ani). Aceste piese intermediare se recomandă la toate vârstele dacă doza de CSI este medie sau mare. Prin această metodă se reduce velocitatea particulelor aerosolizate și depozitarea oro-faringiană. Doza de medicament este preluată prin inspiruri repetate (aproximativ de 5 ori) cu pauză de 30 secunde între ele. Dacă este necesară o a doua doză se așteaptă cel puțin un minut.
- după administrare, de fiecare dată, se recomandă spălarea gurii și gargară cu apă bicarbonatată pentru evitarea candidozei buco-faringiene.
- camera de inhalare va fi spălată săptămânal cu apă și detergent pentru a evita depunerea medicamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Greșeli în utilizarea MDI:
- agitare insuficientă a flaconului
- întârzierea inspirului sau activarea flaconului la sfârșitul inspirului
- inspir rapid și superficial
- lipsa spălării dispozitivelor intermediare de administrare
- utilizarea unui spacer improvizat (exemplu material plastic) care atrage și reține particulele de medicament.

Inhalator de pulbere uscată (DPI-dry powder inhaller) este un dispozitiv care poate realiza o doză eliberată cu aceeași eficiență ca MDI ± spacer. Este indicat la copilul peste vârsta de 6 ani. După armarea dispozitivului se practică un inspir rapid (1-2 secunde), se întrerupe respirația un timp scurt (< 10 secunde) și se reia respirația normală; fluxul inspirator eficient minim este dependent de dispozitiv. Un inspir prea rapid accelerează eliberarea medicamentului și crește depozitarea oro-faringiană. Dacă expiră prin dispozitiv se pierde o doză.

Spălarea gurii și gargara bicarbonatată reduce absorbția sistemică și evită complicațiile locale ale CSI.

Rezultatele depind de nivelul dezvoltării psihomotorii și de comportamentul copilului ca și de aderența părinților la tratament. Este necesară instruirea repetată a familiei/copilului. Studii pe copii (6-11 ani) cu AB persistent, privind adoptarea tehnicii corecte de tratament inhalator, au dovedit că au fost necesare cel puțin trei instruiri și demonstrații practice pentru obținerea unei tehnici corecte la 92-98%n cazuri. La copii în vârstă de 5-6 ani la care s-a folosit DPI s-au obținut administrări corecte după instruiri săptămânale (3 săptămâni), dublate de demonstrații zilnice efectuate de asistentă la domiciliu; sub vârsta de 5 ani nu s-au obținut rezultatele așteptate. Experiența practică acumulată arată că în timp tehnica corectă este părăsită, ceea ce impune verificări și instruiri repetate.

Nebulizator. Este indicat pentru pacienții de orice vârstă (indicație specială sub vârsta de 2 ani) care nu pot utiliza MDI cu spacer atașat la piesă bucală sau mască. Este o metodă recomandată pentru administrarea medicamentelor de criză deoarece poate asigura eliberarea de doze înalte de beta-2-agoniști și anticolinergice în exacerbările moderate/sever. Permite administrarea tratamentului independent de coordonarea sau cooperarea pacientului (nu impune modificarea fluxului respirator).

Nebulizatorul va avea atașată mască facială până la vârsta de 6 ani; peste 6 ani se poate atașa piesă bucală. Administrarea aerosolilor în poziție culcat scade depozitarea pulmonară. Țipătul și poziționarea imperfectă a măștii faciale scade cu 75% depozitarea pulmonară. Deplasarea cu 1-2 cm A

Scanned with OKEN Scanner

măștii scade cu 50% cantitatea de medicament inhalat, crește riscul depozitării faciale și oculare (risc de cataractă sub efectul local al CSI).

PARTICULARITĂȚI ALE ASTMULUI BRONȘIC LA COPILUL MIC

Copilul cu wheezing recurent

Unitățile ambulatorii și departamentele de urgență pentru copii sunt solicitate de un mare număr de copii sub vârsta de 5 ani prezentați pentru simptome respiratorii dominate de wheezing.

Simptomul definit ca „wheezing" (aparținând în exclusivitate limbii engleze) înseamnă sunet fluierat, „muzical", emis din torace în timpul expirului și încadrat ca sibilanță prin ascultația pulmonară. În patologia respiratorie este un semn clinic nespecific asociat cu restricția fluxului de aer prin căi aeriene îngustate. La sugari și preșcolari simptomul wheezing este foarte frecvent; unul din trei copii prezintă cel puțin un episod până la vârsta de 5 ani; 50% din totalul copiilor mai mici de 5-6 ani au prezentat wheezing (196).

Simptomul wheezing, asociat frecvent cu tuse, poate însoți o patologie respiratorie diversă. Sub vârsta de 6 ani dacă excludem bolile în care simptomele wheezing și tuse se repetă dar se însoțesc și de alte manifestări clinice specifice (fibroza chistică, aspirația de corp străin, malformațiile etc.) rămânem cu un procent impresionant de copii care vor fi încadrați ca având wheezing recurent (WR).

Heterogenitatea WR.

• Documentul ERS TASK FORCE (2008) departajează WR după următoarele criterii (196):

– Criteriul etiologic și evolutiv:

= wheezing episodic viral: manifestat în perioade scurte, severe, asociat frecvent cu infecția virală, care se poate dovedi și cu absența simptomelor respiratorii între episoade.

= wheezing cu triggeri multipli: exacerbări mai puțin severe dar cu prezența unor simptome respiratorii între episoade.

– Criteriul durată:

= wheezing tranzitoriu: simptome înaintea vârstei de 3 ani, mai ales în perioada de sugar și care au dispărut la 6 ani (60%); poate fi episodic viral sau cu triggeri multipli.

= wheezing cu debut tardiv după vârsta de 3 ani: poate fi episodic sau cu triggeri multipli, cu posibilitatea comutării din fenotipul episodic în cel cu triggeri multipli.

Scanned with OKEN Scanner

Fenotipul wheezing episodic produs de infecțiile virale are tendința să se manifeste *sezonier și este asimptomatic interepisodic.* Primul episod poate fi o bronșiolită la vârsta de sugar (wheezing, raluri bilateral, tuse umedă, hipoxemie, dificultăți de alimentație). Recurența și severitatea episoadelor este favorizată de întârzierea creșterii pulmonare, funcție pulmonară alterată anterior (reanimare, perturbări de surfactant etc.), prematuritatea, cezariana, vârsta mică, atopia, expunerea la fum de țigară și mai ales de agresivitatea virusului infectant (197). Wheezing-ul episodic viral de cele mai multe ori se rărește și dispare până la 6 ani, dar se poate transforma în wheezing cu triggeri multipli continuând și după această vârstă. Testele alergologice se pot pozitiva mai târziu (1-3 ani), situație care determină trecerea bolnavului în categoria celor cu astm bronșic persistent. Peste vârsta de 3 ani crește numărul cazurilor de astm indus de alergen (capătă o sezonalitate mai pronunțată favorizată de expunerea la aero-alergeni) dar persistă și WR indus viral (196).

Fenotipul wheezing cu triggeri multipli (WR cu evoluție persistentă) poate debuta ca wheezing viral, sau fără context infecțios. Se manifestă prin episoade declanșate de infecții virale, alergeni, fum de țigară, efort, țipăt, râs etc. și *poate fi simptomatic între episoade.* În aceste cazuri este posibilă evoluția cronică a unei inflamații a mucoasei din căile respiratorii (196).

• În Consensul PRACTAL (2008) (128) se propun următoarele fenotipuri de wheezing:

- tranzitoriu
- non-atopic postviral
- persistent atopic încadrat ca astm bronșic persistent dacă se asociază precoce dovezi de atopie: istoric familial (mai ales mama), co-morbidități alergice, eozinofilie, IgE totale crescute, IgE specifice (alergeni din aer și alimente) în valori crescute semnificativ, raportat la vârstă.
- a fost inclus și un al patrulea tip de wheezing sever intermitent la copii atopici, care se manifestă prin episoade rare, severe, separate de intervale asimptomatice sau cu simptome minime; asociază dermatita atopică, eozinofilie, sensibilizare atopică.

La grupa de vârstă 0-2 ani domină ca frecvență fenotipul de wheezing intermitent (episodic viral), asimptomatic intercritic.

În cazul WR cu evoluție persistentă, factorii declanșanți sunt infecțiile virale, iritanții și/sau alergenii. Se caracterizează prin prezența simptomului wheezing mai multe zile pe săptămână (evaluarea fiind făcută pentru ultimele 3 luni); poate asocia și alte manifestări alergice (alergie alimentară, dermatită atopică și rinită alergică).

Scanned with OKEN Scanner

La preșcolari (3-6 ani) diagnosticul de WR cu evoluție persistentă este acceptat la cei cu mai multe episoade în ultimele 12 luni; unii bolnavi prezintă simptome respiratorii interepisodic (tuse, dispnee la efort, „drege vocea").

Dacă wheezing-ul este indus de răceală și copilul este asimptomatic intercritic, diagnosticul propus este de ***astm indus viral*** (198).

Castro-Rodriguez (2000) a propus calcularea riscului de astm (ASTHMA PREDICTIVE INDEX) (API) la copilul cu peste trei episoade de wheezing pe an în primii 3 ani asociat cu alte condiții care au însoțit această recurență. A departajat criteriile de diagnostic în:

– criterii majore: concomitența dermatitei și prezența astmului la unul din părinți (ambele situații diagnosticate de medic)

– criterii minore: rinita alergică (diagnosticată de medic), wheezing în absența unor semne și simptome de răceală, eozinofilie peste 4%.

Asocierea unui criteriu major cu două minore orientează către diagnosticul de astm bronșic încă de la vârstă mică.

În timp, semnificația diagnostică a API s-a verificat prin persistența astmului la vârsta de 6 și 13 ani (59%, respectiv 73%) la cei care au îndeplinit criteriile de mai sus sub vârsta de 3 ani. Copii cu WR și API negativ au un prognostic bun; 90% nu au devenit astmatici la vârsta de școlar (199).

Strategia Globală pentru Managementul și Prevenția Astmului la Copii de 5 ani și mai mici (2008) a recomandat practicienilor aplicarea API la toți copiii cu WR, elaborarea diagnosticului de AB și intervenție terapeutică precoce specifică pentru a evita sau limita deteriorarea funcției pulmonare. Se propune *diagnosticul de astm la copilul sub 5 ani* dacă s-au înregistrat următoarele simptome (200):

- episoade frecvente de wheezing (mai mult decât una pe lună)
- tuse și wheezing induse de efort
- tuse nocturnă fără infecție virală
- persistența episoadelor de wheezing și tuse peste vârsta de 3 ani
- răspuns bun la bronhodilatatoare cu acțiune de scurtă durată (în exacerbări) și la corticosteroizi inhalați administrați ca tratament cronic de fond („cotroller")
- recăderea simptomelor la oprirea tratamentului

Sensibilizarea precoce (sugar, copil mic) și persistentă față de alimente (lapte, ou, alune, grâu și/sau soia) și/sau la aero-alergeni pereni (acarieni, pisică) asociată cu WR, este un argument pentru diagnosticul AB alergic cu debut precoce. *În versiunea modificată a API* ***(mAPI)*** *este inclusă sensibilizarea ca factor major de risc pentru AB* (Guilbert T.W. și colab. 2004 citat de 201).

Scanned with OKEN Scanner

Abordarea diagnostică și terapeutică a WR suspicionat ca astm bronșic, la vârstă mică, rămâne o provocare pentru medic deoarece nu sunt încă bine dovedite toate condițiile definiției AB ca „boală inflamatoare cronică". Nu a fost bine documentată existența inflamației cronice, a hiperreactivității bronșice (HRB) și a disfuncției ventilatorii caracteristice,

Existența precoce a inflamației din căile respiratorii a fost argumentată mai mult indirect prin rezultatele studiilor clinice longitudinale prospective și/sau retrospective.

Analiza prospectivă (0-6 ani) a unui lot de 880 copii cu AB a evidențiat valoarea diagnostică a existenței simptomului wheezing în primul an de viață, sesizat de părinți (declarat în anamneză), deoarece s-a corelat cu reducerea funcției pulmonare la 6 ani. Majoritatea cazurilor au prezentat alele de risc pe cromozomul 17q21 (202).

Preșcolarii care au avut wheezing cu triggeri multipli au funcția pulmonară scăzută cu sau fără dovezi ale prezenței sensibilizării. Copiii cu WR care la vârsta de 2 ani au prezentat îngroșarea membranei bazale reticulare și eozinofile în mucoasă (biopsie endobronșică), la vârsta de 5 ani au avut valori crescute ale FeNO. Anomalii ale funcției pulmonare au fost depistate și la cei care au avut WR sever fără o corelație semnificativă cu îngroșarea membranei bazale.

Eozinofilia mucoasei la vârsta de 2 ani a fost propusă ca predictivă pentru persistența WR la vârsta de 5 ani (203,204).

Peroni D. și colab. 2003 prin analiză retrospectivă a unui lot de școlari cu astm bronșic persistent, a semnalat *debutul bolii prin WR* la vârsta de sugar la 25% cazuri, până la vârsta de 3 ani frecvența ajungând la 75%. Spitalizările pentru wheezing sever înaintea vârstei de 2 ani s-au corelat cu prezența simptomelor astmatice la vârsta de 17-20 ani în 43% cazuri. Dificultățile de diagnostic întâmpinate la vârstă mică se însoțesc de riscul supra sau sub diagnostc al AB (205).

Informații clinice la îndemâna asistenței primare, obținute prospectiv (8 ani de supraveghere a 3963 nou-născuți), au evidențiat prezența wheezingului sau a tusei nocturne (cu sau fără „răceală") la 55% din totalul copiilor, până la vârsta de 4 ani. La vârsta de 7-8 ani 11% aveau diagnostic de astm bronșic stabilit de specialist. În acest sublot debutul simptomelor de tip astmatic s-a situat 60% sub 1 an, 20% la 1-2 ani, 13% la 2-3 ani, 7% la 3-4 ani. Analiza statistică complexă a lotului de astmatici a scos în evidență 8 parametri de risc: sex masculin, prematuritatea, educația părinților, astmul sub tratament la părinți, frecvența crescută a episoadelor de wheezing, wheezing și dispnee însoțind infecții virale, infecții respiratorii recidivante, eczema (206).

Scanned with OKEN Scanner

Riscul genetic fiind relativ stabil, „aspectul epidemic" al frecvenței AB la copil, este corelat cu potențiali factori de risc din mediu care acționează pre și postnatal precoce (207).

Fenotipuri de wheezing cu particularități patogenetice încă nedescifrate:

- wheezing cu recurențe într-o perioadă semnificativă de timp (persistent) cu debut precoce (sub vârsta de 3 ani) care reprezintă un fenotip caracterizat prin reducerea funcției pulmonare și hiper-reactivitate bronșică, corelat moderat cu atopia.
- wheezing cu debut tardiv (dincolo de vârsta de 3 ani), asociat puternic cu atopia dar reducerea funcției pulmonare este mai puțin frecventă.

Fitzpatrick A.M. și colab. 2011 au identificat 4 fenotipuri de AB cu grade variate de alergie și tendință de creștere a severității:

- AB simptomatic cu debut tardiv și funcție pulmonară normală
- AB atopic cu debut precoce și funcție pulmonară normală
- AB atopic cu debut precoce și limitare ușoară a funcției pulmonare
- AB atopic cu debut precoce și limitare severă a funcției pulmonare.

AB se poate regăsi încă de la vârste foarte mici în toate categoriile de wheezing, cu precădere între cazurile de WR cu triggeri multipli.

Evoluția WR este variabilă, cu agravări și ameliorări:

- Tuse, wheezing, respirație grea, durata sub 10 zile, insuficiență respiratorie acută 2-3 episoade/an, asimptomatic intercritic.

↓↑

- Tuse wheezing, respirație grea, durabilă, peste 10 zile, insuficiență respiratorie acută > 3 episoade/an sau episoade severe rare asociate sau nu cu simptome nocturne. Uneori este simptomatic intercritic prezentând tuse și/sau wheezing, sau episoade de respirație dificilă.

↓↑

- Tuse, wheezing, respirație grea cu durata de peste 10 zile, insuficiență respiratorie acută, > 3 episoade severe/an, simptome nocturne; frecvent simptomatic intercritic; asociază și alte manifestări atopice (DA, RA) sau istoric familial de AB.

Descifrarea variantelor genetice, obținerea de profile specifice de markeri ai inflamației, aplicarea unor metode precise și accesibile de evaluare a funcției pulmonare pot asigura baza științifică a încadrării prognostice a WR la copilul mic și a ratamentului individualizat (orientat de ghiduri). Toate

Scanned with OKEN Scanner

aceste condiții pot asigura o bază științifică pentru profilaxie și tratament individualizat, orientat de ghiduri (208).

Relația infecție virală – bronșiolită – astm bronșic

Studii retrospective au identificat bronșiolita virală severă sub vârsta de 1 an ca factor de risc pentru astm bronșic, independent de istoricul familial de atopie (209). În același sens s-a remarcat că wheezing-ul recurent asociat cu rinoree apoasă episodică (trei sau mai multe episoade) la sugar s-au înscris ca factori de risc (cu o frecvență de 23%) pentru AB diagnosticat la vârsta de 7 ani și respectiv 37% pentru rinita alergică diagnosticată la 13 ani (210). La sugar WR viral poate fi o manifestare precoce a AB (211).

Infecția virală inaugurală (la fel și cele ulterioare implicate în exacerbări) provoacă:

- alterarea epiteliului căilor respiratorii superioare devine o sursă bogată de mediatori pro-inflamatori și facilitează sensibilizări; peste 50% din cazurile de AB alergic la copil au prezentat o bronșiolită virală inaugurală
- induc sau agravează o inflamație pre-existentă,
- perpetuează hiperreactivitatea bronșică și inflamația.

Răspunsul imun la infecția virală amintește de răspunsul la alergen prin asemănarea citokinelor pro-inflamatorii, influxul de macrofage, limfocite, eozinofile și eliberarea de cisteinil-leucotriene. Concomitent scăderea chemotaxiei și a activității fagocitelor PMN și scăderea clearance-ului mucociliar, favorizează colonizarea bacteriană. Episoadele de WR devin progresiv mai severe și mai durabile cu răspuns redus la bronhodilatatoare și corticosteroizi inhalați. Procesul de vindecare este lent; expunerea copilului la noi contacte cu virusuri (în colectivități) agravează evoluția, astfel „restitutio ad integrum" se obține greu, uneori cu sechele structurale și/sau funcționale.

În prezența atopiei infecțiile virale se însoțesc de riscul debutului precoce al AB persistent alergic, exacerbările ulterioare având mecanism mixt (viral și alergic).

În absența atopiei, HRB indusă viral și/sau întreținută de triggeri nespecifici poate persista până la 3 ani, 6 ani, 11 ani sau mai târziu (212). Recurențele wheezing-ului post-viral au fost raportate cu o frecvență aproximativă de 25% (din totalul cazurilor de bronșiolită) în primul an, 12% până la 5 ani, 8% până la 8 ani. Această boală reactivă a căilor respiratorii intra-pulmonare a fost denumită: „WR post-bronșiolitic", „sindrom astmatic recidivant la non-atopici", ***„astm bronșic indus viral"***.

Vulnerabilitatea sugarului și copilului mic atopic este agravată de particularitățile vârstei: deficitul Th1 însoțit de producerea redusă de interferoni și de polaritatea Th2 (fiziologică) care facilitează inflamația eozinofilică demonstrată în wheezing-ul recurent atopic.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, infecțiile virale și expunerile la alergeni sunt triggeri importanți, independenți sau concomitenți în producerea simptomelor de tip astmatic la vârstă mică și pentru dezvoltarea ulterioară a astmului persistent. Interacțiunea sinergică și dinamică a infecției virale cu alergia produce alterări în creșterea și diferențierea țesutului pulmonar, cauză de hiperreactivitate bronșică și inflamație bronșică persistentă (213).

În bronșiolita sugarului răspunsul imun celular este diferit în funcție de virusul implicat etiologic. Fedele G. și colab. (2018) au dovedit prin flow-citometrie în sânge total că majoritatea sugarilor infectați cu VRS dezvoltă răspuns LTh1 secretoare de IFN$^{\gamma}$ iar la cei infectați cu RVU, în majoritatea cazurilor apare o polarizare LTh2 secretoare de Il-4. Mai mult, a fost sesizată o diferență în răspunsul imun în cadrul evoluției aceluiași tip de infecție. Astfel în bronșiolita cu RVU la debut au existat cazuri cu răspuns celular de tip Th1 care au evoluat cu tablou clinic sever. Polarizarea Th2, majoritară, s-a exprimat clinic mai puțin sever dar s-a dovedit a avea potențial de trigger al unor exacerbări viitoare (WR/AB) (214).

Rinovirusul uman (RVU) este implicat etiologic în 20-40% din bronșiolitele sugarului, frecvența crescând până la 50% la vârsta de 3 ani (215).

Într-un lot de 313 copii cu WR postbronșiolitic, infecția cu RVU a fost dominantă etiologic. Recurențele de wheezing însoțite frecvent de eozinofilie au persistat timp de 2 ani (perioada de urmărire a cazuisticii) (216).

În ultimile decenii s-au acumulat studii prospective care au evidențiat riscul crescut de WR și AB după o infecție severă (spitalizată) cu RVU în primii 3 ani de viață. Asocierea WR/AB în infecția precoce cu RVU se menține semnificativă ($p < 0,001$) până dincolo de vârsta de 10 ani (meta-analiză a 15 studii) (217).

Existența cazurilor de WR/AB corelată cu infecția precoce cu RVU în absența aparentă a atopiei dovedește potențialul RVU în polarizarea LTh2 a răspunsului imun. Sunt necesare studii prospective pe mai multe decade de urmărire a acestor cazuri pentru evaluarea exactă a prognosticului acestui fenotip de AB (de Winter J.J. 2015 citat de 217).

Infecția cu *virusul respirator sincițial (VRS),* amplu studiată în ultimele decenii, este cauza a 50-90% din bronșiolitele sugarului, însoțite și/sau urmate de wheezing recurent atât la atopici cât și la non-atopici. Frecvența bronșiolitei cu VRS din prima lună de viață s-a corelat semnificativ cu frecvența WR/AB și reducerea persistentă a funcției pulmonare la vârsta de 18-31 ani. Este posibilă declanșarea unui proces de remodelare bronșică precoce indus de virus sau un dezechilibru persistent al răspunsului imun care favorizează inflamația cronică tip LTh2. Efectul profilactic al administrării de palivizumab la prematuri, constând în reducerea globală a

Scanned with OKEN Scanner

frecvenței WR, a astmului și a severității acestora, confirmă importanța patogenetică a bronșiolitei inaugurale cu acest virus (25,218).

Ineficiența dobândită sau congenitală a unor componente ale răspunsului imun, la vârsta mică, favorizează evoluția severă a bronșiolitei cu VRS și apariția WR (29):

• Disfuncții celulare:

- celulele dendritice se caracterizează prin mobilizarea redusă a precursorilor din măduva osoasă, disfuncția migrării din sânge în căile aeriene ale sugarului, angajare redusă în diferențierea și stimularea proliferării Th1.

- la sugar numărul de LT helper cu memorie este redus concomitent cu procentul crescut al subpopulației supresoare naive. Răspunsul la infecții virale prin activarea Th2 este agravat de activarea inadecvată a celulelor CD8+ cu rol citotoxic.

- LB sunt deficitare în răspunsul prin anticorpi neutralizanți specifici VRS, aspect care poate fi încadrat în imaturitatea răspunsului imun adaptativ și/sau datorat prezenței anticorpilor materni.

• Polimorfisme ale genelor codante pentru: citokine Th2 (locus 5q31), Il-9, membrii familiei Il-10 și receptorul Il-1 (asociate cu severitatea infecției VRS la sugar și/sau cu apariția ulterioară a WR).

Severitatea și durata WR indus de infecția bronșiolară cu VRS depinde, în mare măsură, de perturbarea pe termen lung a controlului neuroimun al căilor respiratorii, independent de existența sau nu a riscului atopic. A fost demonstrată supra-reglarea durabilă a factorului de creștere neuronală (NGF) și a receptorului său, ca și a receptorului de înaltă afinitate a neurokininei NK1. NGF acționează prin inhibiția apoptozei, activarea eliberării de acetilcolină, producerea de neuropeptide și ca reducător al producerii de catecolamine. În aceste condiții crește excitabilitatea fibrelor sensoriale, este declanșat un proces neuritic, cauză de remodelare pe termen lung a inervației non-adrenergice non-colinergice (NANC) și prin dereglarea tonusului musculaturii bronșice se reduce răspunsul la bronhodilatatoare favorizând HRB (29,219).

Răspunsul inflamator indus de VRS poate fi de tip eozinofilic favorizat de haplotipul IL-13/-1112 în WR atopic sau neutrofilic favorizat de haplotipul IL-8/-251 în WR non-atopic, tranzitoriu (studii experimentale). Recurențele ar putea fi favorizate de persistența inflamației sau a virusului și de asocierea suprainfecțiilor bacteriene favorizate de imunodepresia indusă viral.

Alte virusuri ca metapneumovirusurile, bocavirusurile, virusurile gripale și paragripale, produc infecții respiratorii acute la copii mici. Enterovi-

Scanned with OKEN Scanner

rusurile (mai ales EV-D68) pot evolua uneori în afebrilitate reprezentând un risc (variabil apreciat) pentru AB la vârste mai mari (220).

Epiteliul respirator al copilului mic poate fi agresat concomitent sau eșalonat (la intervale scurte de timp) de expunerea la alergenul sensibilizant, infecție virală și infecție bacteriană. Acești agresori au un efect concertat în activarea releelor imune care contribuie și întreține cronicizarea inflamației alergice, cresc frecvența exacerbărilor, declanșează remodelarea precoce a căilor respiratorii reducând reversibilitatea bronho-obstrucției. Depistarea și reducerea expunerii la alergenul sensibiizant, evitarea infecțiilor (prin evitarea introducerii precoce în colectivități a copilului cu risc), vaccinări, tratamentul corect și respectarea convalescenței după o boală infecțioasă, sunt măsuri care reduc riscul cronicizării precoce a AB alergic.

Pe de altă parte disbioza microbiană intestinală precoce („fereastra critică") favorizează apariția precoce a AB și a altor boli atopice. Studiile populaționale ale microbiomului intestinal la copil au evidențiat diferențe între copiii sănătoși și cei alergici (vezi și capitolul Originile precoce ale alergiei).

Infecțiile bacteriene

Colonizarea căilor aeriene la nou-născuți asimptomatici cu bacteriile Streptococcus pneumoniae, Haemophylus influenzae și Moraxella catarrhalis reprezintă un risc crescut pentru apariția ulterioară a AB, fapt dovedit la vârsta de 5 ani (221). În condițiile unui răspuns imun disfuncțional infecțiile cronice sau colonizările căilor respiratorii cu aceste bacterii pot iniția o inflamație cronică, cresc producerea de mucus, scad clearance-ul ciliar (datorate persistenței bacteriilor). Larsen J.M. și colab. (2014) printr-un studiu prospectiv (331 copii) al profilului citokinic și celular care însoțește răspunsul imun la colonizarea cu bacteriile menționate, începând cu vârsta de nou-născut, a evidențiat diferențe la copii care au devenit astmatici la vârsta de 7 ani (13% din lotul de studiu). La acești copii, încă de la vârsta de 6 luni, valorile Il-5 și Il-13 au fost constant crescute, asociind valori relativ scăzute ale IFNγ și TNFα până la vârsta de 7 ani. În mod particular au fost evident crescute valorile Il-17 și Il-10 ca răspuns la H.influenzae și M.catarrhalis; diferențele față de rezultatele obținute la non-astmatici au fost statistic semnificative (222).

Alte riscuri pentru debutul precoce al AB

Riscul genetic

Moffatt M.F. și colab. (2010) aplicând scanare genomică la 10365 bolnavi diagnosticați cu AB și la 16110 martori sănătoși, fără riscuri atopice, au concluzionat că *AB este genetic heterogen și numai câteva alele sunt comune la toate grupele de vârstă* (18) (vezi capitolul Originile precoce ale alergiei).

Expunerea la alergeni a nou-născutului și sugarului cu ereditate pentru atopie și/sau cu „presetări epigenetice" se soldează cu sensibilizări precoce.

Scanned with OKEN Scanner

S-au acumulat dovezi ale sensibilizărilor precoce la alimente, acarieni, animale, gândaci de bucătărie, mucegaiuri de interior, dar și la polenuri sau mucegaiuri de exterior a căror frecvență crește cu vârsta (expunere persistentă sub vârsta de 3 ani și în continuare). Persistența expunerii la concentrații crescute de alergeni pereni din locuință este cauză de astm bronșic persistent și funcție pulmonară redusă la 6 ani (223).

Copilul atopic dobândește precoce sensibilizare și alergie la proteine din lapte de vacă, ou, alune, de obicei semnalată clinic de prezența dermatitei atopice și apariția unui wheezing recurent care frecvent nu poate fi asociat cu infecții respiratorii recidivante. Confirmarea implicării anumitor alergeni alimentari la vârstă mică se obține prin: bilanț clinic (anamneză pozitivă privind relația ingestie-simptome), prin efectul favorabil al dietei de eliminare (fidel diagnosticului) și prin testări alergologice. Frecvența sensibilizării alimentare în diferite loturi de copii cu AB are valori de 10-27% în funcție de zona geografică și metodele de studiu; frecvența polisensibilizării mixte (alergeni alimentari și din aer) a fost evaluată la 8-10% (224). Alergia alimentară la vârstă mică favorizează apariția precoce a astmului bronșic la copilul atopic (199).

Expunerea precoce la antibiotice

Administrarea repetată a antibioticelor în primii 2 ani de viață contribuie la creșterea frecvenței bolilor atopice, obezității, bolilor inflamatorii intestinale și alte boli mediate imunologic, prin perturbarea dezvoltării microbiomului (225).

Oosterloo B.K. (2018) semnalează că administrarea antibioticelor în prima săptămână de viață poate fi urmată de wheezing recurent în primul an de viață (38% cazuri) predominând ca frecvență copiii cu părinți atopici. Se asociază frecvența crescută a colicilor independent de atopia părinților. Riscul de sensibilizare pentru mai mult decât un alergen este crescut; 11% au prezentat IgE în valori mai mari sau egale cu 0,7 kUA/l. la vârsta de 1 an (226).

Expunerea pre și postnatală la poluanți

Imaturitățile morfofuncționale ale aparatului respirator la copii amplifică vulnerabilitatea față de poluanții aerului încă din perioada fetală, crescând riscul pentru retardul creșterii intrauterine, naștere prematură, patologie respiratorie peri-natală și alergii cu debut precoce (sugar!).

Poluanții depășesc placenta și interferă cu semnalizările inter-celulare perturbând creșterea și dezvoltarea pulmonară. Expunerea gravidei la poluanți particulați crește de 4 ori riscul de tuse și wheezing; expunerea la hidrocarburi aromatice crește riscul AB alergic cu debut sub vârsta de 2 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Post-natal plămânul continuă să crească de la 24 milioane de alveole la peste 260 milioane la 4 ani și, eventual, atinge 600 milioane la adult. Vulnerabilitățile care însoțesc creșterea (căi aeriene mici), permeabilitatea crescută a barierei epiteliale, imaturitatea sistemului imunologic, a mecanismelor metabolismului și ale detoxifierii, expunerile prelungite prin activități în aer liber specifice copilăriei, agravează preluarea pe cale respiratorie și concentrarea poluanților în plămâni. Numeroasele studii care semnalează creșterea frecvenței AB ± RA începând cu vârsta mică (sub 4 ani) și reducerea progresivă a FEV_1, la copii aparent sănătoși (verificată la vârsta de 8-10 ani) susțin existența impactului patogenetic al poluării.

Studiul prospectiv în Olanda, pe un lot de 4000 nou-născuți, având ca obiectiv efectul expunerii cronice la poluanți rezultați din trafic (locuințe situate lângă arterele principale), semnalează corelația pozitivă cu diferite fenotipuri de wheezing precoce. La vârsta de 4 ani profilul patologiei acestor copii a cuprins: wheezing, AB corelat puternic cu alergii, infecții în sfera ORL, numeroase „răceli", viroze cu evoluție severă. În cazurile cu simptome de tip astmatic nu întotdeauna valorile IgE serice au fost crescute, ceea ce susține efectul direct al poluanților asupra răspunsurilor imune non-IgE (227).

Expunerea pre și postnatală la fumul de țigară determină apariția unui spectru larg de deficiențe organice și funcționale care favprizează o patologie diversă cu debut precoce în primii ani de viață. Este dublat riscul pentru bronșiolite, pneumonii, rino-adenoidită, otite și mai ales pentru rinită alergică și AB (228).

Într-un lot de 402 copii (0-4 ani) expuși fumului de țigară (depistați anamnestic), spitalizați pentru boli respiratorii, distribuția diagnosticelor a fost: WR 37,8% (majoritatea concomitente), rino-etmoidită cu evoluție trenantă 10,8%, bronșite 81%, pneumonii 37,8%. Expunerea la fumatul pasiv a fost confirmată la 37% cazuri prin rezultatul dozării cotininei urinare (metabolit principal al nicotinei)(cazuistică personală).

Diagnosticul AB la copilul mic

AB debutează precoce: 30% sub 1 an, cumulând până la 50% sub 2 ani și până la 80% sub 5 ani. Factorii de agravare sunt infecțiile virale, sensibilizarea prin expunere la alergeni, expunerea la fum de țigară, tratamente precoce cu antibiotice, cure repetate de cortizon (oral, i.v.).

Studii clinice prospective și retrospective au furnizat date care au permis conturarea unor ***criterii de diagnostic*** (62,199,229,230):

Wheezing și tuse neproductivă cu recurențe (sau persistentă), respirație scurtată și agravări nocturne acompaniate sau nu de wheezing, wheezing la efort (râs, țipăt, mers rapid sau alergare).

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția concomitentă (frecvent) a unor co-morbidități atopice (DA, RA, AA) și dovedirea sernsibilizării.

Date obținute prin anamneză:

- patru sau mai multe episoade de wheezing cu durata mai mare de 1 zi în ultimele 12 luni, care au îndeplinit criteriile mAPI (indexul predictiv al AB modificat); istoricul a cel puțin două exacerbări în ultimele 6 luni care au necesitat corticosteroizi sistemici.

- agravări nocturne cu tuse și wheezing, în afara unei infecții respiratorii, și/sau agravări la efort fizic, râs, țipăt, expuneri la alergeni, fum de țigară sau alți poluanți, aer rece și alți iritanți. Agravarea provocată de infecția respiratorie adaugă semne și simptome specifice (febră, congestie faringiană, inapetență etc.).

- scăderea interesului pentru activități fizice (alergat, joacă) și oboseală la efortul de mers obișnuit.

- istoricul familial de atopie (existența AB la rude de gradul I, în special mama), prematuritatea, fumatul matern pre și postnatal, manifestări precoce ale atopiei.

- răspunsul favorabil al exacerbărilor precedente la bronhodilatatoare și corticosteroizi administrați continu timp de 2-3 luni și recăderea simptomelor la întreruperea tratamentului; influența benefică a eliminării triggerilor suspectați.

- excluderea altor cauze de wheezing când acest simptom evoluează în contextul unui tablou clinic sugestiv pentru o patologie de organ sau sistemică.

Adesea primul episod de astm la vârstă mică, la copilul atopic, este declanșat de infecție virală și, frecvent, evoluează cu recidive.

Părinții trebuie avertizați că simptomele pot deveni severe și se vor adresa medicului pentru oricare din următoarele aspecte:

- creșterea frecvenței respiratorii cu 50% mai mult față de normal. Valori normale (respirații/minut): nou-născut 30-60, 1 an 20-40, 2 ani 20-30.

- dificultăți la supt sau alimentație, ceea ce determină refuzul alimentației; copilul este obosit și pierde interesul pentru activitățile lui favorite.

- respirația devine laborioasă, prezintă bătăi rapide ale aripilor nasului care se lărgesc în inspir.

- coastele au mișcări ample și rapide, toracele este lărgit și nu coboară suficient în expir.

- apare paloare și ulterior cianoză.

- țipătul este diferit, mai stins, prezintă tuse persistentă.

Scanned with OKEN Scanner

Investigații

Au ca obiectiv evaluarea funcției pulmonare și depistarea prin metode non-invazive a existenței inflamației în căile aeriene inferioare.

Măsurarea funcției pulmonare

Determinarea rezistenței specifice în căile respiratorii și a răspunsului la bronhodilatator prin *metoda pletismografiei întregului corp (sRaw)* a fost recomandată de Klug B. și Bisgard H. (1997) pentru evaluarea funcției pulmonare la sugar și copilul mic cu istoric de WR (atopic și non-atopic) (231). Metoda s-a dovedit fidelă în evaluarea HRB prin răspunsul la bronhodilatator și la probe de provocare, sau pentru aprecierea bronhoprotecției oferită de medicamente față de aerul rece și/sau uscat (montelukast sodiu, formoterol, salbutamol).

Această metodă se bazează pe relația dintre volum și presiune a gazelor (legea Boyle). Copilul este plasat într-o cameră închisă care asigură un volum constant, cu clemă nazală și respiră liniștit printr-o piesă bucală într-un pneumotahograf. În timpul unei respirații liniștite fluxul de aer este reprezentat grafic în raport cu mișcările volumului de aer din camera închisă înscriind curbele flux-volum. Este asigurată măsurarea volumului de aer din torace specific rezistenței din căile respiratorii; sRaw = volumul de gaz toracic X rezistența absolută din căile respiratorii.

Tehnicia întreruperii respirației. Bolnavul respiră în sistemul piesă bucală-întrerupător-pneumotahograf care asigură măsurarea rezistenței din căile respiratorii prin întreruperea bruscă a respirației tidal relaxate. Metoda are la bază legi fiziologice:

- la întreruperea bruscă a respirației, presiunea aerului din gură se echilibrează, în orice moment, cu presiunea alveolară.
- în cazul respirației liniștite, neîntrerupte, există o diferență între presiunea din gură și cea alveolară determinată de presiunea pe care o exercită căile respiratorii.

Dispozitivul este programat să se închidă pe maximele fluxului tidal inspirator și expirator pentru a obține închiderea pe volumul mediu tidal. În mod obișnuit rezistențamăsurată prin această tehnică în timpul expirului este mai mare decât în inspir; valorile variază cu vârsta, poziția capului, talia, greutatea, cooperarea cu bolnavul (232).

Oscilometria forțată măsoară rezistența sistemului respirator (Rrs) și reactanța (Xrs) prin conectarea copilului la un sistem care permite aplicarea unei presiuni oscilante (5 Hz) în căile respiratorii. Conceptul are la bază proprietățile mecanice ale tractului respirator: rezistența (Rrs), complianța (Crs) și inertanța (Irs). Copilul respiră normal, oscilațiile aplicându-se prin piesa bucală la interval de 30 secunde, 3 determinări.

Scanned with OKEN Scanner

Fluxul generat în căile respiratorii de o presiune oscilantă, corelat cu forța de presiune permite estimarea acestor variabile, suma vectorilor lor reprezentând impedanța (Zrs). Componenta „aut-of-phase" a impedanței definește reactanța sistemului respirator (Xrs) și este suma vectorilor Irs și Crs.

La oscilometria cu frecvență joasă predomină Crs și presiunea undei cauzate de reactanța sistemului respirator (Xrs), întârzie fluxul și se înscrie cu valoare negativă. La frecvență înaltă predomină Irs și unda de presiune creează un flux cu presiune pozitivă.

Tehnica oscilometriei forțate a fost recunoscută de European Respiratory Society ca metodă sensibilă pentru determinarea reactivității bronșice. Spre deosebire de tehnica întreruperii și pletismografie, prin această metodă este împărțită mecanica sistemului respirator în rezistență și reactanță. Valoarea anormală a Xrs este un marker important al reducerii conductanței în căile aeriene mici și creșterea distensiei pulmonare (233).

Evaluarea comparativă concomitentă a funcției respiratorii prin pletismografia întregului corp, tehnica întreruperii respirației și oscilometria forțată la 5 Hz, ca răspuns la terbutalină, a evidențiat că metoda sRaw definește mai fidel astmul la copilul mic prin comparație cu celelalte tehnici (234).

Măsurarea HRB la aer rece (4 minute de hiperventilație izocapnică) *sau la aer uscat* (6 minute de hiperventilație eupneică) aplicând tehnica sRaw nu a evidențiat diferențe semnificative între fenotipurile de wheezing. Totuși, în wheezing persistent sRaw a avut valori mai mari după hiperventilația eucapneică, comparativ cu cei care nu au avut niciodată wheezing.

Explorarea în dinamică a funcției pulmonare la copilul mic este importantă deoarece deteriorarea funcției pulmonare până la vârsta de 6 ani are semnificație de marker pentru evoluția WR către AB persistent. Dovedește atât perturbarea creșterii pulmonare cât și posibila evoluție cronică a iinflamației alergice (235).

Investigații pentru depistarea și evaluarea inflamației din căile aeriene intrapulmonare

Măsurarea oxidului nitric exhalat (eNO) este non-invazivă și instantanee. Valorile crescute sunt proporționale cu severitatea crizei și pot rămâne crescute după normalizarea probelor respiratorii, semnificând existența unei inflamații reziduale.

La sugari și copii mici (7-33 luni) cu istoric de cel puțin 3 episoade acute de wheezing, valorile eNO au fost mai mari comparativ cu cei aflați la primul episod de wheezing și s-au corectat după corticoterapie. Creșterea

Scanned with OKEN Scanner

valorilor eNO la preșcolari s-a dovedit predictivă pentru apariția AB la vârsta de școlar (236).

Nivelul seric al proteinei cationice a eozinofilului și eozinofilia au fost propuse ca markeri de inflamație eozinofilică și ca markeri predictivi pentru diagnosticul astmului bronșic la copii mici (sub vârsta de 3 ani) cu WR; sensibilitatea metodei este controversată (Mileva S. 2009 citată de 229).

Identificarea valorilor eritropoetinei (EPO) și a sGP130 prin metoda „antibody array" (determinarea simultană de proteine plasmatice).

EPO cunoscută ca stimulator al eritropoezei are rol de protector a numeroase celule și efect anti-inflamator, anti-apoptotic, anti-oxidant.

În primul an de viață valorile plasmatice scăzute ale EPO s-au asociat cu dermatita atopică, iar valorile crescute ale sGP130 cu wheezing cu debut precoce. Proteina sGP13 este inhibitor natural al Il-6 și factor cu acțiune pro-inflamatoare. Aceste date confirmă faptul că dermatita atopică și WR se asociază independent cu AB, pe căi patogenetice diferite (237).

Profilul citokinic în sângele cordonului ombilical la nou-născut din mame atopice sau cu istoric familial pozitiv pentru atopie poate semnala riscul pentru WR atopic și AB (vezi capitolul Diagnosticul bolilor alergice).

Bronhoscopia și biopsia de mucoasă bronșică. Puținele studii de biopsie a mucoasei bronșice și bronhoscopii, efectuate după vârsta de 2 ani, au obținut rezultate divergente privind concomitența îngroșării membranei bazale și prezența inflamației. Totuși, la unii copii, evidențierea îngroșării membranei bazale reticulare și a prezenței eozinofilelor, justifică introducerea precoce a tratamentului antiinflamator cronic în WR cu triggeri multipli (128,196,200). Aceste metode de investigație nu au fost aplicate la sugar. Vârsta cea mai studiată, 6-16 ani, a evidențiat îngroșări ale membranei bazale epiteliale (debutul remodelării) și infiltrat eozinofilic (203).

Studiul secrețiilor bronșice

Mileva S. și colab. 2009 au sugerat că sub vârsta de 3 ani inflamația alergică exprimată prin wheezing recurent ar putea fi semnalată de prezența în secrețiile a proteinei cationice a eozinofilului (238). Alți autori au propus ca utilă dozarea și a altor mediatori proinflamatori ca IFN gama, IL-12, IL-5, IL-13, eotaxina (239).

Examenul radiologic al toracelui este recomandat în atipii ale tabloului clinic sau ale răspunsului la tratament. Explorarea radiologică este necesară pentru a exclude anomalii structurale, evoluția unei infecții cronice (exemplu tuberculoza), aspirația de corp străin etc.

Investigații ale sensibilizării alergice (vezi capitolul Diagnosticul bolilor alergice)

Scanned with OKEN Scanner

Investigații necesare diagnosticului diferențial al AB alergic cu alte cauze de WR: virusologice, testul transpirației, pH-metrie esofagiană, dozarea alfa1-antitripsinei, explorări ORL, explorări imagistice pulmonare etc.

Diagnostic diferențial al WR

Sugarii și copii mici pot fi afectați de numeroase condiții patologice însoțite de hiper-reactivitate bronșică (HRB) care predispune la wheezing:

- refluxul gastro-esofagian
- anomalii structurale ale căilor aeriene
- emfizem lobar congenital
- malformații congenitale de cord și vase mari
- infecții severe
- diskinezie ciliară
- compresiuni provocate de mase mediastinale
- aspirație de corp străin
- patologie respiratorie prezentă de la naștere (fistula eso-traheală, laringotraheomalacia, malformații laringiene)
- displazia bronho-pulmonară (boală cronică a prematurului)
- fibroză chistică
- imunodeficiențe congenitale sau dobândite
- deficitul de alfa1-antitripsină
- infestația cu toxocara canis (poate agrava AB, poate fi cauză de sindrom astmatic
- aspirații recurente care însoțesc encefalopatiile.

În aceste boli simptomele wheezing și tuse pot fi trenante (cu episoade de agravare), se pot însoți de falimentul creșterii (în funcție de cauză), simptome digestive cronice (diaree sau vărsături), modificări ascultatorii pulmonare și cardio-vasculare, degete hipocratice, hipoxemie cronică.

Cele mai frecvente cauze de tuse recidivantă/cronică și wheezing sunt refluxul gastro-esofagian, obstrucția nazală cronică (prin rinită alergică perenă, secundară refluxului gastro-esofagian și hipertrofiei vegetațiilor adenoide).

Acest diagnostic diferențial laborios impune o schemă largă de investigații (din care nu lipsește explorarea alergologică) pentru că uneori astmul bronșic alergic evoluează concomitent cu o altă patologie. Tratamentul bolii asociate reduce necesarul de medicamente antiastmatice (de exemplu tratamentul cu prokinetice în refluxul gastro-esofagian asociat cu AB).

Prevenția primară și secundară a AB la copilul mic

Complexitatea patogenetică rezultată din interacțiuni ale factorilor genetici, ale mecanismelor epigenetice și ale factorilor din mediu pre și post natal, face dificilă o ***prevenție primară*** reală a debutului precoce a AB la copiii atopici. Dificultățile apar încă din etapa de recunoaștere a existenței și

Scanned with OKEN Scanner

evoluției AB între numeroșii copii cu WR (vezi capitolul Posibilități și limite în profilaxia alergiei). Fără a avea un impact profilactic major, sunt recomandate ferm (178,229,240): evaluarea riscului ereditar și reducerea expunerii la riscuri epigenetice pre și post natale, reducerea expunerii la alergeni a copilului cu risc crescut pentru alergie, profilaxia infecțiilor virale și bacteriene, imunomodulare prin vaccinuri alergenice (în studiu sub vârsta de 5 ani), promovarea mecanismelor de toleranță imună prin măsuri dietetice, vaccinări, administrări de lizate microbiene (imunoterapie nespecifică).

Intervenții profilactice multiple, simultane (pre și postnatale) la sugari cu risc crescut pentru alergie, au dat rezultate neconcordante. Totuși, au fost raportate reduceri ale frecvenței sensibilizărilor, a prevalenței AB sau a fenotipurilor cu evoluție severă fără a fi influențată semnificativ hiperreactivitatea bronșică sau funcția pulmonară (241).

Profilaxia secundară la sugarul și copilul mic simptomatic are ca scop reducerea severității și morbidității prin astm, prevenirea deteriorării funcției pulmonare prin tratament cronic complex farmacologic și non-farmacologic (orientat de ghiduri).

Profilaxie prin vaccinări

Grüber C. și colab. (2003) au evaluat frecvența sensibilizărilor alergice și evoluția atopiei în corelație cu acoperirea vaccinală în cadrul programului național (Germania) pe un lot de 943 copii supravegheați până la vârsta de 5 ani. Atât riscul de sensibilizare cât și de simptome astmatice au fost reduse cu cât acoperirea vaccinală a fost mai completă. Vaccinurile anti-rujeolă, anti-oreillon, anti-pertusis (vaccinul celular), anti-difteric și anti-tetanos, aplicate în schemă completă, au redus frecvența apariției și severității manifestărilor atopice și a severității evoluției la copii simptomatici (DA și AB). Vaccinarea anti-poliomielitică și anti-haemophilus influenzae nu a avut efecte profilactice semnificative statistic (242).

Vaccinuri anti-VRS (date sistematizate de 243).

- Vaccinarea bazată pe particule virus-like (PVL):
  - = PVL sunt particule proteice derivate din virus, lipsite de funcții imunosupresive, care stimulează sinteza de anticorpi specifici neutralizanți și imunitatea înnăscută (în asociere cu adjuvanți).
  - = virosomi reconstituiți din anvelopa virală și asociați cu adjuvanți sau liganți care le crește imunogenitatea; lipsește materialul genetic viral. Experimental, virosomii agoniști ai TLR2 și TLR4, induc răspuns imun asemănător celui din infecția naturală.
  - = nanoparticule din polipeptide sintetizate, care reprezintă copii ale multiplelor subunități de antigene virale mimând mărimea naturală și antigenitatea proteinelor naturale virale.

Scanned with OKEN Scanner

- Subunități vaccinale, reprezentând proteine purificate izolate din VRS, asociate cu agonist sintetic al TLR4 și proteine virale recombinante purificate, introduse în trialuri clinice, și-au demonstrat capacitatea de stimul puternic al producerii de Ac specifici neutralizanți.

- Vaccinul cu virus viu atenuat preparat în așa fel încât să fie suficient pentru supresia replicării virale dar cu păstrarea calității de a induce răspuns imun.

- Vaccinuri bazate pe vectori de natură virală sau bacteriană, care transportă VRS și induc răspuns imun înnăscut și adaptativ specific.

Vaccinul anti-rinovirus (aflat în studii preclinice). Ținând seama că există 160 de genotipuri circulante de rinovirus, a fost luat în studiu (stadiul preclinic) efectul vaccinal a unor proteine din capsida virusului (VPO și VP1) care induc răspuns celular și umoral încrucișat între genotipurile virusului (244).

Vaccinarea anti-streptococcus pneumoniae. Beneficiul în profilaxia primară sau secundară în AB alergic la copil este încă un subiect în dezbatere. Bisgaard H. și col. (2007) au semnalat influența negativă a colonizării bacteriene a căilor respiratorii la nou-născut, condiție care crește riscul de wheezing, AB și de exacerbări astmatice. De asemenea a fost semnalat riscul de infecții pneumococice invazive la copiii cu AB.

Vaccinurile anti-pneumococice conjugate sunt recomandate la copilul mic pentru protecția față de infecții invazive cu tulpini rezistente la antibiotice.

Managementul AB la copilul cu vârsta ≤ 5 ani

Măsurile aplicate urmăresc obținerea unui bun control al simptomelor pentru asigurarea creșterii, dezvoltării și a capacității de participare normală la diferite activități, reducerea numărului și severității exacerbărilor astmului, reducerea riscului de remodelare a căilor respiratorii, menținerea funcției pulmonare în parametri normali, minimalizarea/evitarea efectelor adverse ale medicamentelor.

Principalele componente ale planului managerial (126,144,229,245):

- măsuri generale privind reducerea expunerii la aero-alergeni, evitarea alergenilor alimentari la copilul cu sensibilizări specifice. Adaptarea dietei de eliminare la particularitățile de vârstă ale alimentației acoperind necesarul de principii nutritive și calorii din surse alternative. Menținerea alimentației naturale eliminând din dieta mamei alimentul alergizant (monitorizând nutriția mamei). Inducția toleranței orale sub supravegherea specialistului. Evitarea expunerii la infecții și la factori iritanți identificați sau potențiali (măsuri comune cu cele aplicate la copilul ≥ 5 ani), îngrijire și protecție cutanată, acoperirea necesarului de vitamine și minerale, vaccinare.

Scanned with OKEN Scanner

- confirmarea sensibilizării/alergiei ținând seama de limitele diagnosticului alergologic la sugar și copilul mic.

- diagnosticul și tratamentul co-morbidităților alergice și non-alergice.

- recunoașterea și evaluarea severității exacerbărilor, încadrarea AB în forma evolutivă și în treapta de severitate, introducerea tratamentului cronic pentru controlul bolii.

- selecționarea medicamentelor adecvate treptei de severitate, stabilirea tehnicilor de administrare a medicamentelor adaptate vârstei copilului.

- educație terapeutică cu părinții și/sau alte persoane implicate în îngrijirea bolnavului cu următoarele obiective:

= explicații privind astmul bronșic și potențialul său evolutiv pentru a obține parteneriat/aderență în desfășurarea tratamentului bolii; respectarea planului terapeutic scris care se alcătuiește cu participarea părinților.

= instruiri privind recunoașterea simptomelor și evaluarea severității exacerbărilor, recunoașterea semnelor de gravitate care impun prezentarea la serviciul de urgență; îngrijirile acordate la domiciliu.

= necesitatea supravegherii continue a simptomelor (informații privind simptomele individuale în astmul parțial controlat), prezentarea la evaluările medicale planificate pentru adaptarea necesarului de medicament, etapă cu etapă. Se va evita administrarea nejustificată (nerecomandată de medic) a unor medicamente (antibiotice?), suplimente alimentare sau imunostimulante nespecifice.

= alcătuirea unui jurnal cu notarea tuturor simptomelor observate zilnic care pot aparține astmului, altei patologii suprapuse sau ca efecte secundare medicamentelor. Jurnalul va contribui la aprecierea nivelului de control al bolii sub o anumită treaptă terapeutică și la ajustarea dozelor de medicament.

Exacerbarea (criza) la sugarul și copilul mic cu WR/AB

Particularitățile anatomo-funcționale ale aparatului respirator la sugar și copilul mic favorizează evoluția rapidă către insuficiență respiratorie acută:

- respirația nazală eficientă se dobândește treptat până la vârsta de 2-6 luni

- dimensiunile căilor respiratorii sunt mici, situație care persistă până la 8 ani

- limba este mare astfel că orofaringele este mai mic până dincolo de vârsta de 3 ani

- laringele este situat la nivel C3-C4 față de C6-C7 la adult

- dimensiunile mici ale ariei subglotice cresc rezistența la fluxul de aer și travaliul respirator în cazul unui mis edem subglotic

Scanned with OKEN Scanner

- țesutul limfoid bine reprezentat contribuie la obstrucția imediată a căilor aeriene în cazul unei inflamații

- sugarul și copilul mic au o arie de schimb de gaze mai mică decât la vârstele ulterioare; numărul de alveole, de aproximativ 20 milioane la sugar, crește treptat până la 300 milioane la vârsta de 8 ani

- dimensiunile mici ale alveolelor favorizează atelectazia. În prezența obstrucției distale participarea alveolelor la schimbul de gaze este facilitată de canale anatomice colaterale

- căile respiratorii intratoracice sunt mai mici și se obstruează ușor. Suportul cartilaginos este mai puțin dezvoltat favorizând colabarea în expir, exprimându-se clinic prin wheezing. O patologie recidivantă sau cronică afectează creșterea acestora atât în diametru cât și în lungime.

- alte imaturități particularizează dinamica respiratorie: centrii respiratori imaturi (risc de respirație neregulată și apnee), coastele orizontalizate (limitează volumul inspirator), aria de interacțiune dintre diafragm și torace este mică (limitează volumul pulmonar dobândit pe verticală), musculatura respiratorie puțin dezvoltată la sugar, totul contribuind la o complianță redusă a peretelui toracic.

Exacerbarea debutează frecvent nocturn precedată sau nu de simptome nazale (rinoree, prurit), tuse uscată chinuitoare, agitație psihomotorie. Este favorizată de contactul cu alergenul, de expunerea brutală la factori iritanți, medicamente (psihotrope, aspirină, opiacee) și, frecvent, de o infecție virală, situație în care se asociază febră, congestie faringiană, stare de rău.

Exacerbarea poate fi inaugurală sau este o acutizare a unui AB controlat sub tratament cronic. Atitudinea terapeutică imediată este orientată de semnele și simptomele severității (Tabel V.)

Exacerbările sunt reversibile sub tratament cu bronhodilatator cu acțiune de scurtă durată (BASD), dar pot apare recăderi. În formele severe evoluția spre starea de rău astmatic este anunțată prin lipsa răspunsului la medicația de criză timp de 48 de ore; în anamneză se regăsesc numeroase exacerbări și internări în servicii de urgență sau abuz de BASD.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel V. Evaluarea severității exacerbării AB la sugar și copilul mic

SEMNE ȘI SIMPTOME	UȘOARĂ	MEDIE	SEVERĂ
FR(% peste media normală)	>30	30-50	>50
Țipăt	normal	scurtat și refuzul alimentației	stins nu vorbește
Tiraj	discretă retracție intercostală	retracție inter și subcostală	balans toraco-abdominal, bătăi aripi nazale
Wheezing	la sfârșitul expirului	pe toată durata expirului	inspir-expir
Coloratia tegumentelor	normală	discret palide	cianoză
Puls	normal	100-180/minut	≥ 200/min(≤3 ani) ≥ 180/min(≥4 ani)
Ascultație	expir ușor prelungit	expir prelungit	MV dimin./abs.
SaO_2	>95%	90-95%	<90%
$PaCO_2$ (mmHg)	<35	35-40	>40

Abordarea terapeutică imediată a exacerbării:

♦ La domiciliu se administrează salbutamol (BASD), alegând una din două modalități:

- inhalator cu doză măsurată presurizată (pMDI) cu 100 μg/doză, atașat unui dispozitiv („spacer" cu volum mai mic de 350 ml) cu mască (mică sau medie în funcție de vârsta bolnavului) sau piesă bucală de la vârsta de 4-5 ani. Se administrează două pufuri, repetate la fiecare 20 minute, de 2-3 ori (maximum 6 pufuri în primele 2 ore).

- aparat nebulizator și mască: se administrează, o singură dată, salbutamol soluție 0,5% (5 mg/ml în flacon de 10 ml), calculând o doză de 0,05 mg/Kg corp (doza totală minimă 1,25 mg; doza maximă 2,5 mg) în 2-3 ml

Scanned with OKEN Scanner

ser fiziologic. Nebulizarea cu mască facială este o metodă adecvată la vârsta mai mică de 2 ani dar valabilă și pentru celelalte vârste în anumite condiții.

Răspunsul la bronhodilatator poate fi favorabil, marcat de ameliorarea simptomelor în 3-4 ore, situație în care se continuă administrarea BASD la intervale de 3-4 ore câte un puf, timp de 24-48 ore; nu se vor depăși 12 pufuri în 24 ore (229).

În crizele ușoare/medii tratamentul medicamentos la domiciliu poate fi amplificat, la recomandarea medicului de familie, prin administrare precoce de corticosteroizi orali sau dublarea dozei de corticosteroizi inhalați. Această măsură, frecvent, nu împiedică agravarea crizei.

Lipsa ameliorării clinice în 3-4 ore impune prezentarea în serviciul de urgență (246).

În cazul continuării tratamentului la domiciliu cura scurtă (5-7 zile) de prednison 1-2 mg/Kg (maximum 20 mg) se întrerupe brusc; nu este necesară scăderea treptată a dozei zilnice. Zeiger R.S. și col. (2011) au propus ca benefică administrarea precoce a unei doze mari de corticosteroizi inhalați (CSI) evitându-se astfel administrarea de corticosteroizi orali (247).

♦ În serviciul de urgență (248):

- se consideră criză severă de wheezing, cu risc vital, în prezența unuia din următoarele semne clinice: alterarea stării mentale (agitație, confuzie, comă), saturația O_2 < 92%, peste 200 bătăi cardiace/minut la vârsta 0-3 ani și peste 180 la 4-5 ani, puls paradoxal, cianoză, balans toraco-abdominal, dispariția wheezing-ului, murmur vezicular abolit. Se aplică măsuri terapeutice în unitatea de urgențe, urmând spitalizarea.

- oxigenoterapie (24%, 1 l/min) asociată cu BASD administrat la 20 minute în prima oră câte 4-8 pufuri la fiecare repriză sau nebulizări cu BASD 0,15 mg/Kg corp din soluția 0,5%, doza minimă fiind de 2,5 mg o altă variantă constă în 3 nebulizări cu BASD doză mare asociate cu ipratropium bromid (0,25-0,50 mg) la interval de 20 minute, în prima oră.

- corticoterapia sistemică precoce pe cale orală dacă starea bolnavului o permite, cu prednison/ prednisolon (1-2 mg/Kg corp/zi cu maximum 20 mg/zi la copilul sub vârsta de 2 ani și 30 mg/zi la vârsta 2-5 ani) sau corticoterapie i.v. cu metilprednisolon 1 mg/Kgcorp la fiecare 6 ore. Calea i.v. este indicată în lipsa de răspuns la tratamentul aplicat în prima oră, agravarea continuă a simptomelor, recăderea tabloului clinic sever după o ameliorare inițială sau persistența mai mult de 14 ore a simptomelor la bolnavul aflat sub tratament cu cortizon oral (249).

Corticoterapia precoce crescând sensibilitatea receptorilor poate îmbunătăți răspunsul la BASD.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția favorabilă este anunțată de ameliorarea stării clinice (copil conștient, bea lichide, se alimentează), absența unei crize severe recentă. Dacă părinți sunt bine informați, cooperanți, capabili să continue tratamentul la domiciliu, se poate face externarea. Externarea din departamentul de urgență este posibilă în cazul crizelor ușoare/medii de wheezing dacă răspunsul favorabil la tratamentul bronhodilatator și parametrii evoluției favorabile se mențin cel puțin 1 oră.

- în lipsa răspunsului la tratamentul inițiat în prima oră (în serviciul de terapie intensivă), se continuă tratamentul cu BASD 0,5 mg/Kg corp/oră. La copilul sub vârsta de 2 ani în situația persistenței unei valori mai mici de 92% a saturației în oxigen și tablou clinic sever persistent (6 ore), a fost propusă asocierea a 3 nebulizări/1 oră (la 20 minute interval) cu sulfat de magneziu soluție izotonică 150 mg/doză. La copiii mai mari a fost inclus tratamentul i.v. (lent) cu sulfat de magneziu soluție izotonică în doză de 25-75 mg/Kg corp, doza maximă fiind de 2 g (250).

În exacerbări moderat/severe, în lipsa răspunsului la salbutamol, o altă modalitate de tratament este ipratropium bromid 2 pufuri (80 mcg) sau 250 mcg prin nebulizare; aceste doze se administrează la interval de 20 minute timp de 1 oră (3).

Menținerea stării grave determină *spitalizarea în terapie intensivă.*

- evoluția spre insuficiență respiratorie severă impune tratament cu epinefrină (1:1000) sau terbutalină (1 mg/ml), doza pentru ambele medicamente fiind de 0,01 mg/Kg corp până la 0,3-0,5 mg/doză; se administrează subcutanat 3 doze la interval de 20 minute. Concomitent bolnavul este ventilat cu oxigen 100% și se continuă administrarea i.v. de metilprednisolon.

- aportul hidro-electrolitic i.v. este dirijat de ionogramă (cortizonul și β_2-agoniștii provoacă pierdere de potasiu) și de necesarul de lichide (calculând pierderile asociate) corespunzător vârstei și greutății corporale. Riscul de edem pulmonar (în condițiile presiunii intra-pleurale crescute din criza de AB) impune o atenție deosebită la aprecierea cantității de lichide administrate i.v. Este necesară alimentație parenterală și administrare de antibiotice.

♦ La externarea din spital părinții trebuie instruiți pentru identificarea și evitarea triggerilor, se verifică cunoștințele lor privind administrarea corectă a medicamentelor, primesc un plan scris cu tratamentul pentru următoarele 3-7 zile (BASD și corticosteroizi orali) după care vor reveni pentru un control clinic și elaborarea planului de tratament pe termen lung. Bolnavul va fi predat unui cabinet de specialitate din rețeaua ambulatorie.

Tratamentul pe termen lung la copii ≤ 5 ani cu AB persistent

Inițierea tratamentului de control („controller") al bolii este condiționată de (144,229,251):

Scanned with OKEN Scanner

- îndeplinirea criteriilor de diagnostic al AB și dovedirea/suspi-cionarea sensibilizării (aplicarea indexului predictiv pentru AB modificat)

- prezența a 3 sau mai multe episoade de wheezing în ultimul an care au avut durata mai mare de 1 zi și au afectat somnul, sau prezența a 2 sau mai multe exacerbări severe în 6 luni care au impus tratament sistemic (oral, i.v.) cu corticosteroizi – diagnosticul și tratamentul co-morbidităților alergice și/sau non alergice. Prezența lor modifică tabloul clinic și creează dificultăți în evaluarea inițială corectă a treptei de severitate. Tratamentul patologiei asociate debutează concomitent cu tratamentul de fond al AB.

Ghidurile terapeutice recente propun pentru copilul ≤ 5 ani (asemănător celorlalte grupe de vârstă) 4 pași terapeutici care vor fi urmați în funcție de nivelul de control atenționând asupra recomandării dozelor mici de CSI (Tabel VI). Se recomandă menținerea bolnavilor în treapta terapeutică stabilită inițial timp de aproximativ 3 luni. În lipsa controlului bolii se amplifică tratamentul cu 1-2 trepte pentru 3-6 luni după care, în cazul evoluției favorabile se revine la treapta terapeutică inițială (139).

Trepte de severitate (simptome și tratament)

• Treapta 1 (AB intermitent)

- simptome rare; wheezing viral rar (exacerbări 0-1/an), fără limitări ale activităților fizice.

- fără tratament antiinflamator cronic; informarea părinților, evaluarea factorilor de risc, recomandarea reexaminării medicale dacă apar simptome de astm.

• Treapta 2 (AB persistent ușor)

- simptome caracteristice AB cu o frecvență (orientativ) mai mare de 2 zile/săptămână, dar nu zilnic, 1-2 treziri nocturne/lună, administrare rară a BASD, unele limitări minore ale activităților fizice. În această treaptă de severitate se încadrează și bolnavii cu tablou simptomatic incomplet, dar episoadele de wheezing apar relativ frecvent (la 6-8 săptămâni).

- tratament antiinflamator cronic: doze mici zilnice de CSI (Tabel VI). Alte opțiuni: CSI intermitent sau montelukast Na (recomandat clasic). GINA 2020 menționează hotărârea FDA de restricționare a administrării MoNa pentru rinita alergică, datorită efectelor secundare la nivelul sistemului nervos.

• Treapta 3 (AB persistent moderat)

- simptome caracteristice AB, treziri nocturne 3-4/lună, consum de BASD, unele limitări ale activității fizice. Se încadrează în această treaptă bolnavul aflat sub tratament cronic antiinflamator (doză mică de CSI) care nu a controlat AB.

Scanned with OKEN Scanner

- tratament antiinflamator cronic cu doză dublă de CSI (dublarea dozei mici). Alte opțiuni: menținerea dozei mici de CSI și asocierea MoNa (ținând seama de restricția menționată).

• Treapta 4 (AB persistent sever)

- simptome zilnice, frecvente, de AB, asociate cu treziri nocturne (mai mult de una noapte/săptămână), consum zilnic de BASD, limitare importantă a activității fizice (AB necontrolat de doza dublată a CSI).

- tratament antiinflamator cronic: se menține doza dublată de CSI, va fi asistat într-un serviciu specializat. Alte opțiuni: asocierea MoNa sau creșterea frecvenței administrărilor CSI sau adiționarea de CS sistemic (crește riscul efectelor sistemice ale cortizonului).

Evaluarea răspunsului la fluticazonă administrată pMDI (pressurized metered dose inhaler) cu mască, la preșcolari, a evidențiat răspunsul clinic favorabil la bolnavi cu simptome respiratorii ≥ 3 zile/săptămână și istoric familial pozitiv pentru AB. Prezența DA a întârziat cu mai mult de 12 săptămâni de tratament răspunsul la CSI (199).

Tabel VI. Corticosteroizi inhalați (CSI) – doze mici zilnice (μg) (preluat din 144)

Beclometazona dipropionat (particule standard)	100
Beclometazona dipropionat (particule extrafine)	50
Budesonid (nebulizat)	500 (vârsta ≥ 1 an)
Ciclesonid	insuficient studiat la vârsta ≤ 5 ani
Fluticazona propionat	50 (vârsta ≥ 4 ani)
Fluticazona furoat	insuficient studiat la vârsta ≤ 5 ani
Mometazona furoat	100 (vârsta ≥ 5 ani)

Doza medie = 2 X doza mică

Doza mare = 4 X doza mică (cu excepția flunisolid și triamcinolon la care doza mare = 3 X doza mică)

Încadrarea inițială (la prima întâlnire cu bolnavul) în treapta de severitate se elaborează în baza profilului simptomelor specifice AB prezentate în ultimele 2-4 săptămâni și a istoricului de exacerbări severe considerate factori de risc pentru cronicizare.

La *bolnavul aflat sub tratament cronic*, se face bilanțul simptomelor din ultimele 3 luni. Se culeg informații privind contextul, severitatea, durata și intervalul la care au apărut exacerbările. *Oricare categorie de severitate a exacerbării poate apare în oricare treaptă de severitate.*

Scanned with OKEN Scanner

Numărul de exacerbări tratate cu corticosteroizi (oral, intravenos) este considerat factor de risc și constituie un alt criteriu de severitate:

- în AB intermitent se includ bolnavii cu 0-1 exacerbare/an.
- în AB persistent se includ cei cu ≥ 2 exacerbări în 6 luni sau ≥ 4 episoade de wheezing/ultimul an cu durata mai mare de o zi și asocierea factorilor de risc pentru AB persistent (părinți cu AB și/sau atopie personală). Frecvența și severitatea exacerbărilor este variabilă în timp și influențează încadrarea în treapta de severitate la examinările de control.

După introducerea inițială a unui tratament cronic corespunzător treptei de severitate a AB persistent, la examinarea de control după 4-6 săptămâni, se efectuează bilanțul simptomelor specifice și al evoluției eventualelor boli asociate, modulându-se tratamentul corespunzător treptei de severitate. Dacă nu s-a obținut nici un beneficiu după revizuirea tratamentului și excluderea altor cauze de eșec, se trece într-o treaptă terapeutică superioară. Dacă s-a obținut controlul AB se continuă același tratament până la 3 luni (următoarea evaluare).

La fiecare trecere într-o treaptă superioară de tratament se impun următoarele verificări:

- corectitudinea diagnosticului,
- administrarea corectă a medicamentului inhalat,
- aderența familiei la protocolul terapeutic,
- respectarea măsurilor non-medicamentoase
- asocierea unor co-morbidități și/sau apariția de noi sensibilizări.

♦ BASD sunt recomandați ca tratament simptomatic în:

- în toate treptele de severitate ca tratament suplimentar al exacerbărilor survenite sub tratamentul de fond (administrare „la nevoie"). Intensitatea tratamentului cu BASD se adaptează severității exacerbării. Utilizarea frecventă a BASD impune trecerea bolnavului într-o treaptă superioară de tratament precedată de verificarea cauzelor pierderii controlului bolii.
- AB intermitent (fără alte asocieri medicamentoase).
- preventiv în wheezing-ul indus de efort (1 puf înainte de un exercițiu fizic).

Infecțiile virale scad promptitudinea răspunsului la BASD; în lipsa efectului bronhodilatator prin administrare BASD la 4-6 ore/24 ore, se introduc (sub supravegherea medicului) corticosteroizi sistemic, în cură scurtă de 4-5 zile.

Infecția cu RVU este cea mai frecventă și se poate complica bacterian. Infecțiile bacteriene pot evolua și singure, mai ales cele cu bacterii atipice, la bolnavii aflați sub CSI administrați cronic. Din aceste considerente s-a recomandat tratament cu azitromicină la debutul infecției respiratorii superioare,

Scanned with OKEN Scanner

la preșcolari cu wheezing recurent (exacerbări frecvente) (252). Alți autori au semnalat beneficiile tratamentului cu claritromicină și azitromicină la preșcolarii cu infecții severe de tract respirator inferior însoțite de WR sensibilizați alergic sau nu (253).

Ducharme F.M. 2009 sugerează că în exacerbările induse de infecții virale dozele mari de CSI administrate la debut (750 μg fluticazonă propionat de 2 ori/zi) în cură scurtă (3-5 zile) pot înlocui corticoterapia orală. În cazul administrărilor frecvente, la copii cu infecții virale recidivante, aceste doze sunt însoțite de riscul influențării semnificative a creșterii (talia, greutatea) (254).

♦ CSI în doze mici administrați durabil la preșcolar pot încetini creșterea taliei (mai puțin de 1 cm/an), dar cu recuperare ulterioară. Acest deficit de talie este mai mic comparativ cu cel indus de administrările frecvente de corticosteroizi orali, în exacerbările severe frecvente, ale unui AB necontrolat. Zhang L. și col. (2014) au comunicat că utilizarea zilnică de doze mici/medii de CSI poate afecta creșterea taliei cu 0,5 cm/an la copiii cu AB persistent (evaluați la vârsta de 18 ani) (255).

Administrarea CSI pentru tratamentul cronic al WR în mica copilărie poate provoca scăderea densității minerale osoase, constatată la școlarul mare (studiu prospectiv 256).

♦ Montelukast sodiu, antagonist al receptorului leucotrienei D4 (LTD4) a fost recomandat, în unele ghiduri (exemplu PRACTAL), ca alternativă pentru prima linie de tratament al AB, subliniindu-se efectul favorabil vizibil la cei care asociază rinita alergică (257).

Administrarea timp de 12 luni la copii de 2-5 ani cu AB alergic ușor și exacerbări induse viral a avut efect benefic reducând: frecvența simptomelor (tuse, wheezing), numărul spitalizărilor pentru exacerbări severe, wheezing-ul de efort, dificultățile respiratorii, crescând capacitatea de efort. Medicamentul a fost bine tolerat (258). În AB indus viral MoNa scade semnificativ frecvența și severitatea recurențelor (259,260).

Studii prospective la copii sub vârsta de 3 ani cu AB alergic (sensibilizați, istoric familial pozitiv) a evidențiat efectul anti-inflamator al MoNa reflectat prin creșterea semnificativă a $FEV_{0,5}$, reducerea valorii NO exhalat (261,262). În AB moderat/sever nu influențează semnificativ severitatea recurențelor de wheezing și numărul de zile asimptomatice. Ghidul GINA 2020 semnalează restricționări ale tratamentului prelungit cu MoNa deoarece s-au înregistrat efecte adverse asupra sistemului nervos.

Nivelul de control al AB sub tratament antiinflamator cronic la copilul ≤ 6 ani

Criteriile pentru aprecierea gradului de afectare, a nivelului de risc pentru exacerbări și ajustările terapeutice sunt relativ asemănătoare cu cele aplicate peste vârsta de 6 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Ancheta privind depistarea cauzelor lipsei de răspuns sau a pierderii controlului obținut anterior cuprinde:

- verificarea diagnosticului de AB
- verificarea modului de respectare a măsurilor medicamentoase și non-medicamentoase (aderența la tratament)
- depistarea și tratamentul co-morbidităților (alergice și/sau non-alergice)
- depistarea apariției unor efecte secundare ale medicamentelor.

Părinții vor fi atenționați asupra impactului prognostic negativ al:

- evoluției în stadiul de AB parțial controlat și prezența unor simptome reziduale (tuse persistentă, tuse la efort, oboseală la efort, „drege vocea"); pentru evaluare prognostică corectă este necesar jurnalul alergicului (sesizarea și notarea tuturor simptomelor respiratorii reziduale).
- riscului prin abuz de medicamente (în special BASD!).

Exacerbările frecvente și severe, pentru care s-a intervenit în urgență, indică un control defectuos al bolii. *Dacă a fost necesară corticoterapie sistemică la ≥ 2 exacerbări în ultimul an, chiar în absența simptomelor specifice și/sau a limitării activității fizice, bolnavul rămâne în categoria parțial controlat. Se ține sema că infecțiile virale ale căilor respiratorii (superioare, inferioare) agravează evoluția AB și determină menținerea bolnavului în aceeași treaptă de severitate până la următorul control.* Dacă au apărut efecte secundare se vor propune tratamente alternative.

În AB necontrolat (vezi Tabel III) se introduce o cură scurtă (4-5 zile) de corticosteroizi oral sau i.v. și, în continuare se amplifică tratamentul de fond crescând cu 1-2 pași terapeutici; va fi reevaluat după 2 săptămâni. În cazul unui bilanț favorabil se menține tratamentul verificându-se evoluția clinică și a parametrilor spirometriei după 4-6 săptămâni. Dacă în acest interval nu se obține ameliorare, se suspicionează existența unui alt diagnostic, se reconsideră treapta de severitate, eventual se recomandă tratamente alternative.

În general la toți bolnavii care asociază riscuri importante de agravare se fac reevaluări la 2-4 săptămâni, menținându-se legătura telefonică cu familia.

Ca instrument de monitorizare a nivelului de activitate a bolii, a nivelului de control și a calității vieții, au fost propuse mai multe variante de *chestionare* adaptate vârstei. În programul GINA 2014 se propune un grupaj de întrebări adresate părinților luând ca interval de timp ultimele 4 săptămâni, referitoare la (249):

- simptome de astm în timpul zilei cu durata mai mare de câteva minute

Scanned with OKEN Scanner

- treziri nocturne sau tuse provocate de AB
- nevoia de BASD mai frecvent decât odată/săptămână (excluzând administrarea profilactică din AB de efort)
- limitarea oricărei activități provocată de simptome de astm (dacă se joacă/aleargă mai puțin decât alți copii, dacă obosește, respiră mai greu la eforturi moderate/mici.

În cazul unui bun control al bolii toate întrebările au răspuns negativ; în controlul parțial se obțin răspunsuri pozitive la 1-2 întrebări; în cazurile necontrolate răspunde pozitiv la 3-4 întrebări.

Chestionarul TRACK (test for respiratory and asthma control in kids) (263) include ca repere pentru evaluarea nivelului de control:

- prezența simptomelor și limitarea activității într-o perioadă de 4 săptămâni
- utilizarea medicamentelor de criză (BASD) cel puțin o dată/săptămână în ultimele 3 luni
- nevoia de cortizon oral cel puțin odată într-o perioadă de 12 luni.

Factori de risc pentru prognostic rezervat **(249):**

- lipsa unui bun control a simptomelor
- prezența exacerbărilor în anul anterior (una sau mai multe)
- evoluția persistentă a AB cu agravări sezoniere
- expuneri la fum de țigară, aer poluat (în locuință, în zonă), alergeni de interior (acarieni, gândaci de bucătărie, animale de casă, mucegai)
- infecții virale frecvente
- probleme psihologice sau sociale în familie
- lipsa de aderență la recomandările medicale
- tehnici incorecte de administrare a medicamentelor.

Factori de risc pentru limitarea fixă a fluxului de aer:

- spitalizări repetate pentru astm sever
- istoric de bronșiolită

Factori de risc pentru apariția unor efecte secundare ale medicamentelor:

- sistemice: cure frecvente de corticosteroizi oral sau i.v.; doze mari de CSI; administrarea de corticosteroizi cu potență înaltă.
- locale: complicații ale CSI administrați prin tehnici incorecte cu lipsa măsurilor de protecție (buco-faringiene, cutanate și oculare) în cazul administrării CSI prin nebulizare sau babyhaller cu mască.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL ASTMULUI BRONȘIC LA COPIL

Evaluările globale evidențiază un procent important de remisiuni complete (aproximativ 70%) dobândite în primii 5-6 ani de viață, ameliorare statistică datorată evoluției favorabile a AB indus viral.

Durata bolii, severitatea clinică, prezența sensibilizărilor, precocitatea și gradul de afectare a funcției pulmonare, HRB, profilul markerilor cronicizării inflamației bronșice, fenotipul inflamației și riscul genetic au valoare predictivă pentru persistența AB. Managementul adecvat poate induce remisiuni durabile (în adolescență sau mai precoce), persistând frecvent HRB și riscul reapariției AB la vârsta de adult. Un studiu retrospectiv a evidențiat reapariția AB la adulți în vârstă de 28 de ani corelată cu exacerbările frecvente de la vârsta de 14 ani (68% din lotul adulților interogați) (264). În istoricul bolnavilor cu asemenea evoluție Platts-Mills T.A.E. și colab. (2007) au remarcat prezența (cu semnificație statistică) a dermatitei atopice, precocitatea debutului simptomelor de astm (înaintea vârstei de 3 ani), sensibilizarea la acarieni, HRB (exprimată prin exacerbări frecvente la triggeri nespecifici și/sau cu ocazia testelor de provocare), fumatul, îngrijirea medicală deficitară, lipsa aderenței la tratamentul prescris sau evaluări medicale incorecte (106).

La atopici infecțiile respiratorii recidivante debutate precoce (din primii ani de viață) au o contribuție importantă la apariția și cronicizarea AB persistent (Fig. 7).

În astmul pediatric apar modificări importante în raport cu vârsta și particularitățile homeostaziei diverselor etape (sugar, preșcolar, școlar, adolescent) și cu particularitățile individuale. Sunt posibile fenotipuri cu debut precoce al inflamației și remodelării, treceri de la un fenotip inflamator la altul, treceri de la forma persistentă ușoară la cea severă, răspunsuri variabile la tratamentul comun. Evoluția este influențată de asocierea frecventă a comorbidităților alergice și non-alergice diagnosticate și tratate tardiv. Dermatita atopică și sensibilizările cu debut precoce sunt factori de risc majori pentru AB și RA cu evoluție persistentă însoțind 50-70% din cazurile care asociau DA netratată. Predispoziția genetică facilitează evoluția cronică a unor fenotipuri AB cu sensibilizări mixte, multimorbidități alergice și răspuns variabil la tratamentul comun.

Scanned with OKEN Scanner

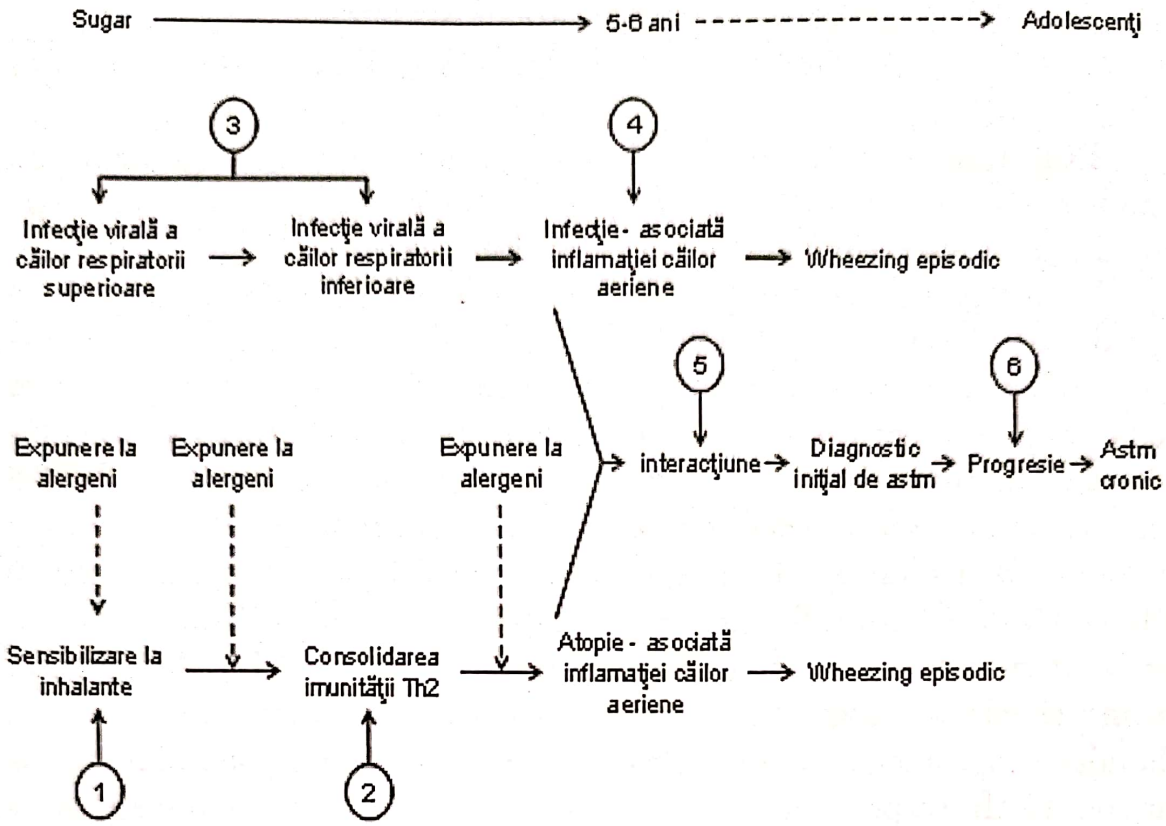


Fig. 7. Interacțiunea durabilă a inflamației induse viral cu inflamația alergică determină apariția AB persistent. Sensibilizarea (1 și 2) favorizează infecția și progresia infecțiilor virale (3 și 4). Interacțiunea inflamație acută virală – inflamație alergică preexistentă (5) favorizează evoluția persistentă a AB (6) (adaptat după 213)

Majoritatea cazurilor de AB persistent la copii se înscriu în fenotipurile evolutive ușor și moderat având răspuns bun la tratamentul comun aplicat corect.

AB cu evoluție severă cuprinde un grup heterogen de pacienți diagnosticați ca având AB sever, aflați în următoarele situații (265):

- AB care a necesitat tratament la nivelul treptelor 4-5 din program GINA în anul anterior sau au fost tratați sistemic cu corticosteroizi pentru prevenția agravării lor la mai mult de 50% din exacerbări.
- AB care rămâne necontrolat sub tratament din treptele superioare, aplicat corect.
- AB controlat dar cu agravare la încercarea de reducere a dozelor mari de cortizon inhalat, a excluderii corticosteroizilor sistemici sau a tratamentelor biologice adiționale.

Scanned with OKEN Scanner

Factori corelați cu evoluția astmului spre fenotipul sever la copii:

- modificările precoce ale microbiomului respirator, încărcătura și diversitatea din căile respiratorii inferioare: infecția cu Haemophilus parainfluenzae (inhibă răspunsul la CSI), prezența concomitentă a rinovirusurilor (frecvent tip C) cu Moraxella catarrhalis, Streptococccus pneumoniae, Haemophilus influenzae (crește riscul exacerbărilor), infecțiile virale.

Infecțiile virale precoce ale tractului respirator inferior agravează riscul debutului precoce al AB la copii cu predispoziție atopică. Rinovirusul tip C aprofundează deficitul pre-existent de interferoni, deficit care caracterizează AB sever; este responsabil de exacerbări cu risc vital în acest fenotip. Riscul este crescut de precocitatea infecției (sub vârsta de 3 ani) la copii cu WR polisensibilizați (acarieni și alergeni alimentari) (266).

- transformarea fenotipului inflamator eozinofilic în neutrofilic însoțește suprainfecțiile cu Aspergillus fumigatus, expunerea la fumat activ, lipsa aderenței la tratament, favorizând evoluția AB „dificil" la adolescenți (267).

- sensibilizările precoce și multiple asociate celorlalți factori de risc au o relație bine precizată cu evoluția spre AB sever. Suma nivelelor IgE specifice și/sau suma ariilor de pozitivitate a SPT la extract total de alergen (metodă de cuantificare a sensibilizării), efectuată la copii cu WR, a fost propusă ca un bun indicator al evoluției către AB persistent (268,269). Exacerbările frecvente din AB sever la copii sunt corelate cu valorile crescute obținute la cuantificarea sensibilizării și cu frecvența infecțiilor virale.

- profilul sensibilizărilor: alergia încrucișată polen-alimente derivate din plante, responsabilă de inflamație digestivă tip Th2 și AB concomitent; alergia la Der p 1 concomitentă cu alergia la animale și/sau fungi (aspergillus, alternaria, cladosporium, trichophyton – inhalat sau prezent în infecții cutanate).

- expunerea la fum de țigară accelerează declinul funcției pulmonare, scade răspunsul la corticosteroizi (inhalați, orali), agravează inflamația din căile respiratorii imprimându-i caracter neutrofilic, agravează metabolismul oxidativ. Efectele sunt amplificate la bolnavi alergici la mucegaiuri, acarieni, pisică.

- expunerea precoce la poluanți (ante și post natal) asociată cu polisensibilizări precoce favorizează apariția fenotipului AB sever (270).

Precocitatea diagnosticului are contribuție importantă la ameliorarea prognosticului. Părinții pot subestima sau pot interpreta eronat simptomele provocate de bronhoconstricție. Pe de altă parte copilul poate dobândi un grad de toleranță pentru bronhoconstricție, ceea ce se asociază în timp cu scăderea percepției sau interpretarea eronată a simptomelor astmului (271). În aceste condiții AB rămâne nediagnosticat sau în cazul celor deja diagnos-

Scanned with OKEN Scanner

ticați, mai ales în condițiile unei aderențe reduse la planul terapeutic, apare riscul de atac sever. Reducerea sensibilității receptorilor senzoriali datorată inflamației din căile respiratorii contribuie la reducerea percepției simptomelor de astm (68).

La copii asimptomatici cu FEV_1 și raport FEV_1/FVC aparent normale, persistă frecvent HRB care se asociază ca factor de risc independent pentru declinul valorii FEV_1 și reapariția simptomelor AB la adolescent/adult tânăr cu răspuns scăzut la tratament. Gradul HRB în această situație este corelat cu durata bolii în copilărie. Această evoluție înregistrată și în absența expunerii la fumat situează AB la copil și adolescent ca un potențial precursor al bolii obstructive cronice pulmonare (68).

Sunt necesare studii prospective pe termen lung care includ copii diagnosticați cu AB (cu debut precoce sau la oricare vârstă) aplicând un protocol complex de urmărire individualizată privind: severitatea bolii, riscurile de exacerbări, funcția pulmonară, răspunsul la tratament, prezența sau absența markerilor alergiei și evoluția lor în timp. De asemenea trebuie înregistrate individualizat circumstanțele de pierdere a controlului bolii, comorbiditățile, creșterea și dezvoltarea copiilor, integrarea socială.

Kjelman B. și Hesselmar B. (1994) au supravegheat corectitudinea tratamentului unui lot de 55 copii (de la vârsta de 9 ani la 24 ani) timp de 15 ani obținând ameliorarea parametrilor de severitate la toți bolnavii până la vârsta de 13 ani, rezultat favorabil care a persitat până la 20 ani. Totuși, la vârsta de 24 ani (ultimul bilanț efectuat) numai 16% aveau o remisiune totală (asimptomatici, fără tratament medicamentos) cu cel puțin un an înainte. Din totalul de 55 bolnavi numai 5 au avut teste alergologice constant negative; jumătate din lot au avut alergii confirmate (în ordinea frecvenței): polenuri, animale, mucegaiuri, acarieni. Ca factori de risc pentru prognostic nefavorabil (cu semnificație statistică) s-au detașat: DA, exacerbări frecvente, anomalii pesistente ale spirometriei, debutul precoce (în prima copilărie) (Kjelman B. și Hesselmar B. citați de 68).

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) a adultului poate avea la origine wheezing-ul precoce cu atacuri severe, sensibilizări alergice și expuneri la fum de țigară; majoritatea acestor cazuri evoluează cu funcție pulmonară redusă. Studii prospective de cohortă (din copilărie până la vârsta de adult) au demonstrat că un control suboptimal al astmului bronșic, expuneri repetate la factori de risc din mediu, alegerea neadecvată a profesiei, comportament necooperant cu lipsă de aderență la tratamentul recomandat, duc la prăbușirea funcției pulmonare și debut precoce al BPOC (273).

Scanned with OKEN Scanner

ASTMUL INDUS DE EFFORT (AIE)

Efortul fizic induce bronhoconstricție tranzitorie la pacienți cunoscuți cu AB (AIE) dar și la subiecți non-astmatici (asimptomatici în afara efortului), situație încadrată ca bronhoconstricție indusă de efort (BIE).

Disocierea acestor două situații (AIE, BIE) contribuie la evitarea supradiagnosticului de AB și permite o strategie terapeutică personalizată (272).

Prevalența *BIE* dificil de apreciat în populația generală (aproximativ 20% la adulți) este remarcabilă în rândul atleților, în funcție de specificul sportului aplicat și raportată variabil în funcție de metoda de testare (intensitatea impusă pentru efort). Bronhospasmul poate redue performanța prin creșterea cheltuielilor energetice în musculatura respiratorie în detrimentul celei scheletice, limitarea fluxului de aer și dispneea (274).

AIE este favorizat și agravat de nașterea prematură (corelat frecvent cu boala cronică pulmonară indusă de prematuritate), fenotipul AB, vechimea bolii, asocierea obezității și a altor co-morbidități, întârzierea diagnosticului și/sau AB insuficient tratat. AIE este o cauză de inactivitate fizică (reală sau prin teama de simptome) și de reducere a calității vieții copilului. La unii copii apare bronhoconstricția de efort în timpul efectuării spirometriei prin contribuția probabilă a unei disfuncții a căilor respiratorii mari (272).

În ***patogenia AIE*** se înscriu (275,276):

• Pierderea mai rapidă de apă din căile respiratorii mici neacoperită adecvat de aerul inspirat; modificările osmolarității în celulele epiteliale descarcă mediatori bronhoconstrictori.

• Vasoconstricția provocată de aerul insuficient încălzit (datorită creșterii frecvenței respirației), urmată de vasodilatație care îngustează lumenul căilor respiratorii.

• Stresul mecanic provocat de hiperpnee care descarcă mediatori pro-inflamatori din celulele epiteliale; Il-33 și TSLP activează diferențierea mastocitelor, eliberează cisteinil-leucotriene, crește eozinofilia tisulară și nivelul PGD2.

• Neurokininele eliberate de fibrele neuronilor senzoriali sub efectul modificărilor de osmolaritate și a mediatorilor pro-inflamatori acumulați, acționează ca bronhoconstrictori și activatori ai secreției de mucus.

• Contribuția unui factor genetic conturează un fenotip particular deoarece în loturi de copii cu AB prezența AIE este inconstantă.

Eliberarea de prostaglandine și tahifilaxia receptorilor pentru leucotriene contribuie la scăderea răspunsului bronhospastic după efort repetat.

Scanned with OKEN Scanner

Clinic AIE se exprimă după 8-10 minute de efort manifestându-se prin tuse, wheezing (care poate lipsi), dispnee, senzație de presiune (uneori durere toracică), creșterea producerii de mucus, simptomele persistând 30-45 minute. Spirometria se normalizează în 60 minute. La copii și adolescenți AIE poate fi anunțat de durerea toracică sau o senzație de înțepături retrosternale care le limitează activitatea normală sau participarea la sport (277). Cianoza este foarte rară și redusă, prezența acestui simptom impune elaborarea unui diagnostic diferențial.

Atopia poate fi prezentă în antecedente sau confirmată de existența manifestărilor atopice asociate cu teste cutanate pozitive și creșterea NO în aerul expirat.

Simptomele AIE sunt mai grave în aer rece (în sporturile de iarnă), aer poluat din mediul urban sau din săli de sport nedotate cu purificatoare de aer și la înotători în bazine cu mult clor (278).

Diagnosticul pozitiv al AIE bazat pe istoricul relatat de pacient/aparținător, trebuie verificat prin testare la efort (scăderea FEV_1 cu 12% după exercițiul standardizat) existând riscul de supra sau sub-diagnostic. Răspunsul favorabil prin administrarea BASD înainte de efort (recomandat mai ales la copii) este un argument pentru diagnosticul pozitiv.

Alte teste care evidențiază HRB în măsură apropiată cu testul clasic la efort sunt: testul cu manitol inhalat (induce modificări ale osmolarității) și hiperventilația voluntară eucapnică (5% CO_2) care mimează hiperventilația la efort (necesită echipament special costisitor).

Diagnosticul diferențial al AIE:

• Obstrucție laringiană indusă de efort prin prolabarea cartilagiilor aritenoide, cauză de stridor inspirator cu apariție și rezoluție mai rapidă decât în AIE.

• Dispneea atleticilor cu șunturi intra-pulmonare care agravează hipoxemia.

• Tulburări de ritm cardiac, asociate de obicei cu dispnee, cianoză și hipoxemie la eforturi mici.

• Disabilități ale sistemului muscular sau lipsa oricărui antrenament

Tratament. În AIE obiectivul principal este controlul inflamației prin administrarea cronică de CSI în doze individualizate asociind BASD ca prevenție și tratament a bronhoconstricției înainte de efort fizic. CSI administrați numai ca medicament „la nevoie" nu oferă protecție pentru AIE.

• BASD administrat cu 15 minute înainte de efort oferă protecție aproximativ 3 ore; administrarea frecventă induce tahifilaxia receptorului (lipsa de răspuns bronhodilatator), ceea ce impune introducerea sau verificarea corectitudinii tratamentului controler.

Scanned with OKEN Scanner

• Antagonizarea receptorilor de leucotriene se recomandă ca tratament asociat în răspunsul incomplet la BASD sau la cazurile cu administrare zilnică de BASD. Lemanske R.F. (2010) a recomandat asocierea antagoniștilor receptorilor de leucotriene cu CSI ca fiind mai eficientă decât asocierea BALD la bolnavi cu AIE (279).

• Medicamentele anticolinergice sunt recomandate pentru reducerea tonusului vagal mult crescut la atleții din competiții grele.

• Aplicarea unor măsuri non-farmacologice și dietetice contribuie la reducerea necesarului de medicamente: profilaxia prin exerciții de încălzire (6 minute de alergare până la ritm cardiac 140-150/minut), încălzirea feței și a aerului inspirat (umidificat), creșterea ingestiei de acizi grași omega 3 și reducerea sării din alimentație.

Copilul cu AB va fi încurajat să facă sport. Tratamentul co-morbidităților, adecvat și introdus precoce, asociat cu gimnastică aerobică cu antrenament crescând ca intensitate, reduce riscul și intensitatea simptomelor induse de efort. Profilaxia prin exerciții de încălzire și folosirea judicioasă a bronhodilatatoarelor înainte de efort permite atleților cu AB să devină olimpici (274).

PARTICULARITĂȚI ALE MANAGEMENTULUI ALERGIILOR ȘI ASTMULUI ÎN PANDEMIA CU VIRUS SARS-COV-2

Raportări recente din China și SUA au evidențiat riscul redus de infectare, copiii reprezentând 1-1,7%, în loturi semnificative de bolnavi COVID-19. Majoritatea copiilor au fost asimptomatici sau au evoluat ca forme ușoare sau medii de boală; formele severe au avut o frecvență redusă comparativ cu adulții, spitalizările au fost mai frecvente la sugari, iar decesul a survenit în prezența unor co-morbidități severe. Aproximativ 20% dintre copiii simptomatici asociau boli pre-existente: boli cronice pulmonare, boli cardiovasculare, imunodeficiențe (280,281).

AB sever necontrolat și imunodeficiențele sunt recunoscute ca factori de risc pentru infecția SARS-COV-2.

Deoarece mulți copii infectați sunt asimptomatici, evaluările epidemiologice vor avea o dinamică imprevizibilă. Datele actuale sugerează că particularități ale organismelor în plină creștere și dezvoltare pot acționa protector:

- imaturități structurale și funcționale reduc calitatea de receptor a enzimei de conversie a angiotensine, ca receptor al virusului SARS-COV-2, în căile respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

- sistemul imun din căile respiratorii poate fi mai bine pregătit pentru apărare antivirală (comparativ cu adulții), datorită contactului cu o multitudine de tulpini virale (facilitat de colectivități). Pe de altă parte prezența altor virusuri poate sabota virusul SARS-COV-2 prin competiție sau interacțiune virus-virus.

- frecvența mai redusă la copii a bolilor cronice ale aparatului respirator (care evoluează cu profil citokinic pro-inflamator bogat, agravat în infecțiile virale) se reflectă prin reducerea numărului de copii cu forme moderate sau severe ale bolii COVID-19.

Secțiunea de pediatrie a EAACI a elaborat în anul 2020 un document orientativ privind managementul alergiilor și astmului bronșic la copii, în pandemia cu SARS-COV-2 (date sistematizate de 282):

- aplicarea riguroasă a măsurilor de profilaxie a răspândirii infecției, asemănător celor aplicate la adulți

- supravegherea continuă a copiilor cu alergii și AB în colaborare cu părinții pentru sesizarea precoce a oricărei simptomatologii

- diferențierea simptomelor sezoniere ale alergiilor de cele ale debutului bolii COVID-19

- menținerea sub control a AB prin tratament cronic anti-inflamator, prientat de ghidurile internaționale de diagnostic și tratament. De menționat că nu au fost dovedite interferențe ale medicamentelor specifice astmului și alergiilor în general, cu infecția SARS-COV-2. Se vor aplica măsuri speciale de evitare a expunerilor în AB sever cu agravări sezoniere.

- evitarea diseminării infecției SARS-COV-2 în timpul manevrelor terapeutice. În exacerbările severe ale AB este de preferat administrarea medicamentelor pe cale inhalatorie (dozele mari corespunzătoare vârstei) folosind inhalere adaptate la spacer.

- informarea continuă a specialiștilor pentru adaptarea actului medical la particularitățile evolutive ale pandemiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Nishimuta T., Kondo N., Hamasaki Y. et al. Japanese guideline for childhood asthma. Allergol Int 2011,60:147-169.
2. Lotvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol 2011,127:355-360.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018. www.ginasthma.org

Scanned with OKEN Scanner

4. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Karlsen K.H. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy 2012,67:976-997.
5. Durham S.R., Church M.K. Principles of allergy diagnosis. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Allergy. 3th Edition Mosby Elsevier. 2007:3-16.
6. Lai C.K., Beasley R., Crane J. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax 2009,64(6):476-483.
7. Moorman J.E., Akinbami L.J., Bailey C.M. et al. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. Vital Health Stat 2012,3:1-67.
8. Yunginger J.W., Reed C.E., O'Connell E.J. et al. Acommunity-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964-1983. Am Rev Respir Dis 1992,146:888-894.
9. Mamedov D.Yu. The influence of regional conditions on the prevalence and incidence of asthma in Azerdbajan. Int J Med 2009,#3.
10. Slavyanskaia T., Sepiashvili R. The prevalence, risk factors and severity of bronchial asthma in the CIS region. International J on Immuno-rehabilitation 2012,14,1:14-17.
11. Dragomir D. Etiopatogenia astmului bronșic. În Popescu V. Actualități în pediatrie. Ed.Curtea Veche. 1999:29-116.
12. Holgate S.T., Sly P.D. Asthma pathogenesis. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Stokes Peebles Jr.,R. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:768-794.
13. Sangford A., Weir T., Paré P. The genetics of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996,153:1749-1765.
14. Baker D.J. In utero programming of chronic disease. Clin Sci (Colch) 1998,95:115-128.
15. Candelaria P.V., Backer V., Choo S.K. et al. The importance of environment on respiratory genotype-phenotype relationship. Allergy 2010,65:229-237.
16. Sørensen M., Allermann L., Vogel V. Polymorphism in inflamation genes, tabacco smoke and furred pets and wheeze in children. Pediatr.Allergy Immunol. 2009,20:614-623.
17. Williams T.J., Jones C.A., Miles E.A. et al. Fetal and neo-natal 12-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. J.Allergy Clin.Immunol. 2000, 105:951-959.

Scanned with OKEN Scanner

18. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. N Engl J Med 2010, 363:1211-1221.
19. Turki J., Pak J., Green S.A. et al. Genetic polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor in nocturna land nonnocturnal bronchial asthma. J Clin Invest 1995,95:1635-1641.
20. Lappalainen M., Roponen M., Pekkanen J. et al. Maturation of cytokine-producing capacity from birth to 1 yr. of age. Pediatr.Allergy Immunol. 2009,20:714-725.
21. Tadaki H., Arakawa H., Sugiyama M. et al. Association of cord blood cytokine levels with wheeze infants in the first year of life. Pediatr.Allergy Immunol. 2009,20:227-233.
22. Arshad S.H., Karmaus W., Zhang H. et al. Multigenerational cohorts in patients with asthma and allergy. J Allergy Clin Immunol 2017, 139(2):415-421.
23. Bocșan C., Fekete A., G., Muntean A. Infecțiile virale și astmul. Alergologia 2018,vol.II,2:68-72.
24. Edwards M.R., Strong K., Cameron A. et al. Viral infections in allergy and immunology: how allergic inflammation influences viral infection and illness. J Allergy Clin Immunol 2017,140(4):909-920.
25. Jackson D.J., Lemanske R.F., Gern J.E. Infections and asthma: impact on the natural history of asthma. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:276-284.
26. Holt P.G., Sly P.D., Devereux G. Early life origins of allergy and asthma. In: Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M., editors: Allergy, Mosby Elsevier 2006:223-231.
27. Song D.J. Rhinovirus and childhood asthma: an update. Korean J Pediatr 2016,59(11):432-439.
28. Beigelman A., Bacharier L.B. Early lise respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for prevention. Curr Opin Allergy Clin Imunol 2016,16:172-178.
29. Rossi G.A., Colin A.A. Respiratory syncytial virus-host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. Pediatr Allergy Immunol 2017,28:320-331.
30. Reed M., Morris S.H., Owczarczyk A.D. et al. Deficiency of autophagy protein Map1-LC3b mediated Il-17 – dependent lung pathology during respiratory viral infection via ER stress-associated Il-1. Mucosal Immunol 2015,8:1118-1130.

Scanned with OKEN Scanner

31. Beutler B. Toll-like receptor: how they work and wat they do. Curr Opin Hematol 2002,9:2.
32. Kloepher K.M., Lee W.M., Pappas T.E. et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol 2014, 133:1301-1307e3.
33. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infection. Pediatr Infect Dis 2005,24:438-444.
34. von Hertzen L.C. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on Chlamydia pneumoniae. Eur Respir J. 2002,19:546-556.
35. Micillo E., Bianco A., D'Auria D., Mazzarella G. Respiratory infections and asthma. Allergy 2000,55:42-45.
36. Stewart G.A., Thompson Ph.J., Peden D., Alexis N. Allergens and polluants. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Allergy. 3th Edition Mosby Elsevier.2007:247-271.
37. Cecchi L., d'Amato G., Annesi-Maesano J. Urban air polution and respiratory allergy. In Pielke R.A. Ed. Understanding and Adressing Threats to Essential Resources. Academic Press Waltham 2013:1050113.
38. Del Giacco S.R., Bakirtas A., Bel E. et al. Allergyin severe asthma. Allergy 2017,72:207-220.
39. Sauly H.J., Regueira C., Montes-Martinez A. et al. Active or passive exposure to tobacco smoching and allergic rhinitis, allergic dermatitis and good allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2014,11:e1001611.
40. de Marco R. Locatelli F., Cerveri I. et al. Incidence and remission of asthma: a retrospective study of natural history of asthma in Italy. J Allergy Clin Immunol 2002,110:228-235.
41. Larche M., Akdis C.A., Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immuno-therapy. Nat Rev Immunol 2006,6:761-771.
42. Martinez F.D., Vercelli D. Asthma. Lancet 2013,382:1360-1372.
43. Palomares O., Akdis C.A. Immunology of the asthmatic response. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:250-260.
44. Shimbara A., Cristodoulopoulos P., Soussi-Gounni A. et al. Il-9 and its recetor in allergic and nonallergic lung disease: increased expression in asthma. J Allergy Clin Immunol 2000,105:108-115.

Scanned with OKEN Scanner

45. Lluis A., Schedel M., Liu J. et al. Asthma-associated polymorphisms in 17q21 influence cord blood ORMDL3 and GSDMA gene expression and Il-17 secretion. J Allergy Clin Immunol 2011,127:1587-1594.
46. Stanic B., van de Veen W., Wirz O.F. et al. Il-10 – overexpressing B cells regulate innate and adaptative immune responsed. J Allergy Clin Immunol 2015,135:771-780.
47. Xiao C., Puddicombe S.M., Field S. et al. Defective epitelial barier function in asthma. J Allergy Clin Immunol 2011,128:549-556.
48. Salgani S., Lui S., Ullmann N. et al. Il-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe-resistant asthma. J Allergy Clin Immunol 2013,132:676-685.
49. Gregory L.G., Jones C.P., Walker S.A. et al. Il-25 drives remodelling in allergic aeerways disease induced by house dust mite. Thorax 2013, 68:82-90.
50. Peters-Golden M, Ianssen W.J. Biology of monocytes and macrophages. In In Burks. A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B. Middleton's Allergy Principles and practice. Ninth Edition. 2020:278-286.
51. Jcos G.F. The role of neuroeffector mechanisms in the pathogenesis of asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2001,1:134-143.
52. Kobzik L. The lung. In Cotran R.S., Kumar V., Collins T. Robins. Pathologic Basis of Disease. 6th Ed.W.B.Saunders Company 1999:715.
53. Virchow J.C. Asthma-a small airway disease: concept and evidence. Pneumologie 2009,63(suppl.2):s96-s101.
54. Holgate S.T. Mechanisms of asthma and implication for its prevention and treatment: a personal journey. Allergy Asthma Immunol Res 2013, 5:343-347.
55. Samitas K., Carter A., Cariyawasam H.H., Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited. Allergy 2018, 73:993-1002.
56. Goția S., Moraru E., Hermeziu B. Endotelinele și AB. În Popescu V. Actualități în pediatrie. Ed.Curtea Veche 1999:117-129.
57. Van Eerdewegh P., Little R.D., Dupuis J. et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature 2002, 418:426-430.
58. Ward C., Walters H. Airway wall remodeling: the influence of corticosteroids. Cur Opin Allergy Clin Immunol 2005,5(1):43-48.
59. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015 update: 2-11. www.ginasthma.org

Scanned with OKEN Scanner

60. Chang A.B. Cough. Pediatr Clin North Am 2009,56:19-31.
61. Milgrom H. Chronic cough. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:238-249.
62. Liu A.H., Covar R.A., Spahn J.D., Sicherer S.H. Childhood asthma. In Kligman R.., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Ed.Elsevier. Nelson's Textbook of Pediatrics. Ed 20th 2016: 1095-1115.
63. Oon H.T., Trachsel D. Exercise testing in children with lung disease. Pediatr Resp Reviews 2009,10:99-104.
64. Minz M. Asthma update: part I. Diagnosis, Monitoring and Prevention of Disease Progression. Am Fam Physician 2004,70:893-898.
65. Alvarez G.G., Schulzer M., Jung D., Fitzgerald J.M. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. Can Respir J 2005,12:265-270.
66. Shaw D.E., Sousa A.R., Fowler S.J. et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. Eur Respir J. 2015,46:1308-1321.
67. Lohia S., Schlosser R.J., Soler Z.M. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinittis a meta-analysis. Allergy 2010, 65:359-367.
68. Bacharier L.B., Strunk R.C. Asthma in older children: special considerations. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016: 311-328.
69. Bousquet J., Devillier P., Anto J.M. et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: a novel concept of the MASK study. Allergy 2018,73:1622-1632.
70. Martin M.E., Grunstein M.M., Larsen G.L. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. Ann Allergy 1982,49:318-322.
71. Peters F.T.M., Kleibeukeer J.H., Postma D.S. Gastric asthma: a pathophysiological entity? Scand J Gastroenterol 1998,33suppl.225: 19-23.
72. Hurduc V., Dragomir D., Cavache A. Refluxul gastroesofagian și astmul bronșic la copil. Pediatru.ro 2007,6:30-43.
73. Harding S.M. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. J Allergy Clin Immunol 1999,104:251-259.

Scanned with OKEN Scanner

74. Goția S., Murgu A., Burlacu M. Bazele patogenetice ale tratamentului astmului bronșic asociat cu reflux gastro-esofagian la copil. Rev Med Chir 2004,4(108):753-758.
75. Dal Negro R.W., Aubier M. Bronchial asthma and gastro-oesophageal reflux. Eur Respir Mon 2003,23:260-277.
76. Frey D., Latzin P., Usermann J. et al. Asthma and obezity in children: current evidence and potential systems biology aproaches. Allergy 2015,70:26-40.
77. Melen E., Granell R., Kogevinas M. Et al. Genome-wide association study of body mass index in 23.000 individuals with and without asthma. Clin Exp Allergy 2013;43:463-474.
78. Goția S. Copilul cu obezitate și astm bronșic. În Mocanu V. Prevenția obezității la vârsta copilăriei. Ed.Gr.T.Popa UMF Iași 2018:150-164.
79. Buzinschi S. Epigenetica în practica medicală. Ed. Medicală AMALTEEA. 2016:123-148.
80. Lockett G.A., Huoman J., Holloway J.W. Does allergy begin in utero? Ped Allergy and Immunol. 2015;26:394-402.
81. Rastogi D., Suzuki M., Greally J.M. Differential epigenom-wide DNA methylation patterns in childhood obesity associated asthma. Sci Rep. 2013;3:2164-2170.
82. Husemoen L.L.N., Glümer C., Lau C. et al. Association of obesity and insulinoresistence with asthma and aeroallergen sensibilization. Allergy. 2008; 63:575-582.
83. Hawrylowicz C., Ryanna K. Asthma and allergy: the early and beginnings. Nat Med. 2010;16:274-275.
84. Tantisira K.G., Weiss S.T. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*. 2001;56(suppl.2):ii64-ii73.
85. Moore W.C., Fitzpatrick A.M., Li X. et al. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program. Ann Am Thorac Soc 2013:10(suppl.):S118-S124.
86. Mai X.M., Böttcher M.F., Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. Pediatr Allergy Immunol. 2004;15(6):523-530.
87. Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H. et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines Il-10, Il-1RA in human leukocytes. Biochim Biophys Res Commun. 2004;323:630-635.
88. Sismanopoulos N. Do mast cells link obesity and asthma?. Allergy. 2013;68:8-15.
89. Ferreira-Magalhaes M., Pereira A.M., Sa-Sousa M. Et al. Asthma control in children is associated with nasal symptoms, obesity and health in surance: a nationwide survey. Pediatr Allergy Immunol. 2015; 26:466-473.

Scanned with OKEN Scanner

90. Behazin N., Jones S.B., Kohen R.I. et al. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. J Appl Physiol. 2010;108:212-218.
91. Tay T.R., Hew M. Comorbid „treatable traits" in difficult asthma: current evidence and clinical evaluation. Allergy 2018,73:1369-1382.
92. Goția S., Russu G. Manifestările pulmonare în obezitatea copilului. Rev Med Chir. 2008;112(3):590-597.
93. Gahagan S. Overweight and obesity. In Kliegman R.M., Stanton B.F., St Geme III J.W., Schor N.F. Nelson Textbook of Pediatrics. Ed.20, Ed.Elsevier, 2016:307-315.
94. Chen Y.C., Hanson M.D., Paterson L.Q. et al. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: the role of psychological stres. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1014-1020.
95. Quinto K.B., Zuraw B.L., Poon K.Y. et al. The association of obesity and asthma severity and control in children. J Allergy Clin Immunol. 2011;128:964-968.
96. Garcia-Aymeri J., Benet M., Saeys Y. et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDall population-based birth cohorts: an allergic comorbidities clusters. Allergy 2015,70:973-984.
97. Loth D.W., Soler Artigas M., Gharib S.A. et al. Genome-wide association analysis identifies six new loci associated with forced vital capacity. Nat Genet 2014,46:669-677.
98. Shagiwal S.S., den Dekker H.T., de Jongste J.C. et al. Influence of genetic variants on childhood lung function – The Generation R Study. Pediatr Allergy Immunol, 2018,29:589-595.
99. Vollsaieter M., Roksunt O., Eide G.E. et al. Longitudinal development of lung function in extreme preterm infants. Eur Respir J 2011,38:suppl. 55:271s.
100. Sonnenschein-van der Woort J., de Jongste J., Hofman A. et al. Fetal and infant growth is associated with wheezing in preschool children. Eur Respir R 2011,38:suppl.55:270s-271s.
101. Eber E.,Aurora P., Karin C. et al. Paediatric in Amsterdam. Eur Respir J. 2012,40:215-226.
102. Wolf R.L. Practical pulmonary functions studies. In Wolf R.L. Essential pediatric allergy, asthma and immunology. Ed.McGraw-Hill 2004: 133-141.
103. Nichols D.P. Functional assesment of asthma. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:267-275.

Scanned with OKEN Scanner

104. Cockcroft D., Davis B. Direct and indirect challengers in the clinical assessment of asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2009,103:363-369.
105. Schwartz L.B., Delgado L., Craig T. et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practiciones shoold know about sports and allergy). Allergy 2008,63:953-961.
106. Platts-Mills T.A.E., Adachi M., Pauwels R.A., Holgate S.T. Asthma. In Holgate S.T., Curch M.K., Lichtenstein L.M. Allergy Third Ed. Mosby Elsevier 2007:17-36.
107. Holmgren D., Sixt R. Effects of salbutamol inhalations on transcutaneous blood gases in children during the acute asthmatic attack: from acute deterioration to recovery. Acta Pediatr 1994,83:515-519.
108. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011, 184:602-615.
109. Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A. et al. Combine duse of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998,158:1042-1048.
110. Chen L.C., Tseng H.M., Kuo M.L. et al. A composite of exhaled LTB4, LXA4, FeNo and FEV_1 as an „asthma classification ratio" characterised childhood asthma. Allergy 2018,73:627-634.
111. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Efthimiadis A. et al. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood J Allergy Clin Immunol 1997,99:539-544.
112. Just J., Fournier L., Goudard E. et al. Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in asthmatic children. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003,43:153-158.
113. Mattes J., Storm van's Gravesande K., Reining U. et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. Eur Respir J 1999, 13: 1391-1395.
114. Dahlen S.E., Kumlin M. Can asthma be studied in the urine? Clin Exp Allergy 1998,28:129-133.
115. Sont J.K., Willems L.N., Bel E.H. et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an aditional guide to long-term treatment. Am J Respir Crit Care Med 1999,159:1043-1051.

Scanned with OKEN Scanner

116. Hall I.P., Hansel T.T. Pharmacogenetics. Hansel T.T., Barnes P. (Eds.): New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. Prog Respir Res. Basel, Karger,2001,31:15-19.
117. Agachi I., Akdis C., Jutel M, Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. Allergy 2012,67:835-846.
118. Fahy J.V. Identifying clinical phenotypes of asthma steps in the right direction. Am J Resp and Critical Care Med 2010,101:296-297.
119. Cosmi L., Liotta F., Maggi E. et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. Allergy 2011,66:989-998.
120. Baraldo S., Turato G., Bazzan E., Ballarin A. et al. Non-eosinophilic asthma in children: relation with airway remodeling. Eur Respir J. 2011, 38: 575-583.
121. Deschldre A., Marguet C., Salleron J. et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. Eur Respir J 2013,42:1224-1233.
122. Noyes B.E., Kemp J.S. Vocal cord dysfunction in children. Pediatr Respir Rev 2007,8:155-163.
123. Haahtela T., Tuomisto L.E., Pietinalho A. et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax 2006, 61:663-670.
124. Plaza V., Cobos A., Ignacio-Garcia J.M. et al. Cost-effiectiveness of an intervention based on the global initiative for asthma (GINA) recommendations using a computerised clinical decision support system: a physicians randomized trial. Med Clin (Barc) 2005,124:201-206.
125. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: (Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Full Report 2007. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf
126. Jackson D.J., Lemanske R.F., Bacharier L.B. Management of asthma in infants and children. In Burks. A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B. Middleton's Allergy Principles and practice. Ninth Edition.2020:831-847.
127. Ioniuc I., Alexoae M., Goția S. Astmul bronșic la adolescent. Revista Română de Pediatrie 2013,1:27-34.
128. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. European Pediatric Asthma Group Allergy: diagnosis and treatment of asthma in childhood. PRACTAL consensus report 2008,63(1):5-34.
129. Bender B.G. Promoting adherence and effective self-management in patients with asthma. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis

Scanned with OKEN Scanner

K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:354-359.

130. Walder N., Kopel S., Koinis-Mitchell D., McQuaid E. Patterns of quick-relief and long-term controller medication use in pediatric asthma. J Pediatr 2005,146:177-182.
131. Cicutto L. School-centered asthma program. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:329-336.
132. Haynes R., Ackloo E., Sahota N. et al. Interventions for enhancing medication arherence (review). Cochrane Collab 2008,2:1-19.
133. Jonsson M., Egmar A.C., Hallner E., Kull I. Experiences of living with asthma – a focus group study with adolescents and parents of children living with asthma. J Asthma 2014,51:185-192.
134. Center for disease control. Initiating change: creating an asthma friendl school. http://www.cdc.gov/Healthy Youth/asthma/creatingafs/> ; (Accessed on june 18,2014).
135. Cicutto L. Supporting successful asthma management in schools: the role of asthma care providers. J Allergy Clin Immunol 2009,124:390-393.
136. Ball T.M., Castro-Rodriguez J.A., Griffith K.A. et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000,343(8):538-543.
137. Morgan W.J., Crain E.F., Gruchalla R.S. et al. Results of a home-based enviromental intervention among urban children with asthma. N Engl J Med 2004,351(11):1068-1080.
138. Gavreau G.M., Jordana A., Watson R.M. et al. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responsed and sputum eosinophils in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1997,156,6:1738-1745.
139. GINA Scientific Committee. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. www.ginasthma.org
140. Moulton B.C., Fryer A.D. Muscarinic receptor antagonists, from folklore to pharmacology: finding drugs that actually work in asthma and COPD. Br J Pharmacol 2011,163:44-52.
141. Zorc J.J., Pusic M.V., Ogborn C.J. et al. Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department. Pediatrics 1999,103:748-752.
142. Moss M.H., Gern J.E., Lemanske R.F. Jr. Asthma in infancy and childhood. In Adkinson N.F. Jr., Yunginger J.W., Busse W.W. et al. Editors. Middleton's Allergy: Principles and Practice. Mosby. 2003:1225-1255.

Scanned with OKEN Scanner

143. Church M.K., Makino S. Drugs for the treatment of allergic disease. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Allergy 3thEd Mosby 2007:410-411.
144. GINA. From the global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from: http://www.ginasthma.org 2020.
145. Schleimer R.P., Spachn J.D., Covar R. et al. Glucocorticoids. In Adkinson N.F., Yunginger J.W., Busse W.W. et al. Eds. Allergy. Principles and practice. 6thEd. St.Louis:Mosby 2003:870-913.
146. Dahl R., Nielsen L.P. Steroids: an overview. In Hansel T.T., Barnes P. (Eds.). New Drug for Asthma , Allergy and COPD. Prog Respir Res, Basel Karger 2001,31:86-90.
147. Ducharmé F.M., Ni Chroinin N., Greenstone I., Lasserson J.T. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adult and children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD005533.
148. Goția S., Dimitriu A.G., Russu G. et al. Fluticasone propionate and salmeterol in the long-term treatment in children with moderate and severe persistent asthma. XXII International Congress of Pediatrics. Amsterdam 1998,poster presentation.
149. Program NAEPP. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda MD: US Department of Health and Human Services. 2007 www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdin.pdf.
150. Chauhan B.F., Ducharmé F.M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Sist Rev 2012,5: CD002314.
151. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. Eur Respir J 2019,53:1901046(https://2.org/10.1183/13993003.01046-2019).
152. O'Byrne P.M. How muchi s too much? The treatment of mild asthma. Eur Resp J 2007,30:403-406.
153. Szefler S.J., Martin R.J., King T.S. et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002,109:410-418.
154. Hanania N. Airway inflammation in asthma: current and future targets and therapies. Breathe 2010,6,3:245-251.

Scanned with OKEN Scanner

155. Petsky H.L., Cates C.J., Lasserson T.J. et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic marker (exhaled nitric monoxid or sputum eosinophils). Thorax 2012,67:199-208.
156. Dragomir D., Plesca D.A., Hurduc V. et al. Tratamentul inflamației bronșice din astm. Pediatru.ro 2010,2:14-18.
157. Zeiger R., Dawson C., Weiss S., Group CAMPCR. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). J Allergy Clin Immunol 1999,103:376-387.
158. Tse S.M., Gold D.R., Sordillo J.E. et al. Diagnostic accuracy of the bronhodilatator response in children. J Allergy Clin Immunol 2013, 132:554-559,e5.
159. Hagan J.B., Samant S.A., Volcheck G.W. et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Allergy 2014, 69:510-516.
160. Fitzgerald J.M., Boulet L.P., Follows R.M. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. Clin Ther 2005,27:393-406.
161. Rank M.A., Hagan J.B., Park M.A. et al. The risk of asyhma exacerbation after stoping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013,131:724-729.
162. Just J., Gouvis-Echraghi R., Rouve S. Two novel severe asthma phenotypes identified during childhood using clustering approach. Eur Resp J 2012,40:55-60.
163. Pitts J., Sheikh S., McCoy K. Safeti and efficaciti of omalizumab in children with allergic asthma. Eur Resp J 2011,38,suppl.55:883s.
164. Just J., Deschildre A., Lejeune S., Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. Pediatr Allergy Immunol 2019, 30:159-171.
165. Deschildre A., Marguet C., Langlois C. et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. Eur Respir J 2015, 46(3):856-859.
166. Bousquet J., Cabrera P., Bekkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab an anti-IgE antibody, on asthma exacerbation and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy 2005,60:302-308.

Scanned with OKEN Scanner

167. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006,2:CDOO3559.
168. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Eficacity and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. New Engl J Med 2018, 378(26):2475-2485.
169. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med 2017,5(5):390-400.
170. Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across abroad range of eosinophil counts. Chest 2016,150(4):799-810.
171. Kim J.M., Lin S.Y., Suarez-Cuervo C. et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. Pediatrics 2013,131:1155-1167.
172. Matsui E.C., Eggleston P.A. Immunotherapy for allergic disease. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:203-209.
173. Adkinson N.F.Jr., Eggleston P.A., Eney D. et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. N Engl J Med 1997, 336:324-331.
174. Rice J.R., Diette G.B., Suarez-Cuervo C. et al. Allergen-specific immunotherapy in treatment of pediatric asthma: a systematic review. Pediatrics 2018,141/ISSUE 5.
175. Hesse L., Ieperen N., Habraken C. et al. Sucutaneous immunotherapy with purified Der p1 and 2 suppresses type 2 immunity in a murine asthma model. Allergy 2018,73:862-874.
176. Muraro A., Roberts S., Halken I. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. Allergy 2018,73,4:739-743.
177. Edwards M.R., Walton R.P., Jackson D.J. et al. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapia for asthma and asthma exacerbation. Alergy 2018,73:50-63.
178. Elenius V., Jartti T. Vaccines: could asthma in young children be preventable disease? Pediatric Allergy Immunol 2016,27:682-686.
179. Sutherland E.R., King T.S., Icitovic N. et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimal controlled asthma. J Allergy Clin Immunol 2010,126:747-753.

Scanned with OKEN Scanner

180. Beeh K.M., Kanniess F., Wagner F. et al. The novel TLR9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2013,131:866-874.
181. Man I., Zhang Z., Zhang M. et al. Association between vitamin D defficienty and insufficienty and the risk of childhood asthma: evidence frim a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015,8:5699-5706.
182. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.I. Bacterial immunostimulants in asthma, COPD and recurrent respiratory infectionas. In Int J Med 2009,#3.
183. Bousquet J., Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent. Pediatric Drugs 2006,8:235-243.
184. Goția S., Badiu I., Rugină A. et al. Montelukast Na and vaccinoid luivac as a parteners of inhaled corticoterapy in persistent bronchial asthma with reccurent bacterial infections in children. European Asthma Congress Moscow 2001,poster presentation.
185. Razi C.H., Harmanci K., Abaci A. et al. The immunostimulation OM-85 BW prevents wheezing attacks in preschool children. J Allergy Clin Immunol 2010,126:763-769.
186. Goția S., Badiu I., Rugină A. et al. Relația AB-infecții respiratorii recidivante la preșcolari. Beneficiul asocierii tratamentului cu „vaccinoid" luivac. Update 2002,VIII,5(37):245-247.
187. Teleki N. Afecțiunile indicate pentru cura balneoclimatică și stațiunile de profil. În Teleki N., Munteanu L., Teodoreanu E., Ludovic G. Cura balneoclimatică în România. Ed.Sport.Turism. București 1984:199-208.
188. Raddel H.K., Barnes D.J. Pharmacological strategie for self-management of asthma execerbation. Eur Respir J 2006,28:182-199.
189. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2012 www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_report_march13.pdf.
190. Edmonds M.L., Milan S.J., Camargo C.A. et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012,12:CDOO2308.
191. Gourgoulianis K.I., Chtziparasidis G., Chatzefthimiou A. et al. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. J Aerosol Med 2001,14:301-307.
192. Blitz M., Blitz S., Hughes R. et al. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma. A systematic review. CHEST 2005,128:337-344.

Scanned with OKEN Scanner

193. Rowe B.H., Villa-Roel C., Abu-Laban R.B. et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. Can Respir J. 2010,17:25-30.
194. Perrin K., Wijehinghe M., Healy B. et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbation of asthma. Thorax 2011,66:937-941.
195. Hall I.P., Hansel T.T. Pharmacogenetics. In Hansel T.T., Barnes P.(Eds.) New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. Prog Respir Res Basel Karger, 2001,31:15-19.
196. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur.Resp.J. 2008,32:1096-1110.
197. Hyvarinen M.K., Kotamieni-Syrganen A., Reipnen T.M. et al. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11 years prospective follow-up. Pediatr.Pneumol. 2005,40:316-123.
198. Bacharier L.B., Phillips B.R., Bloomberg G.R. et al. Severe intermitent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. J.Allergy Clin.Immunol. 2007,119:604-610.
199. Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Wright A. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with reccurent wheezing. Am.J.Resp.Crit.Care Med. 2000,162:1403-1406.
200. Bateman E.D., Boulet L.P., Cruz D. et al. Global strategy for asthma management and prevention in children 5 years and younger. www.ginasthma.org 2008.
201. Söderström L., Lilja G., Borras M.P., Nilsson C. An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy simptoms during early childhood. Allergy 2011,66,8:1058-1064..
202. Moreno-Galdo A., Perez-Yarza E., Ramilo O. et al. Reccurent wheezing during the first 3 years of life in a birth cohort of moderate-to-late preterm infants. Pediatr Allergy Immunol 2020,31:124-132.
203. Saglani S., Payne D.N., Zhu J. et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in prescool wheezers. Am J Respir Crit care Med 2007,176:858-864.
204. Sonnappa S., Bastardo C.M., Saglani S. et al. Relation-ship between past airway pathology and current lung function in prescool wheezers. Eur Respir J 2011,38:1431-1436.
205. Peroni D., Piacentini G., Sabbian A. et al. Asthma in children. Europ.Resp.J.Monograph 8, 2003,23:278-287.

Scanned with OKEN Scanner

206. Caudri D., Wijga A., Maarten C. et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptomps suggestive of asthma at preschool age. J.Allergy Clin.Immunol. 2009,124:903-910.
207. Martinez F.D. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. Proc Am Thorac Soc 2009,6,3:272-277.
208. Henderson J., Granell R., Sterne J. The search for a new asthma phenotypes. Arch Dis Child 2009,94:333-336.
209. Henderson J., Hilliard T.N., Sherriff A. et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 month of age and subsequent asthma, atopy and wheeze. A longitudinal birth cohort study. Pediatr.Allergy Immunol. 2009,20:107-112.
210. Ramsey C.D., Gold D.R., Litojna A.A. et al. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. J.Allergy Clin.Immunol. 2007,119:150-156.
211. Matsumoto K., Inoue H. Viral infections in asthma and COPD. Respir Investig 2014,52(2):92-100.
212. Xepapadaki P., Papadopoulos N.G., Bossios A. et al. Duration of postural airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. J.Allergy Immunol. 2005,116:299-304.
213. Holt P.G. Developmental factors as determinants of risk for infections and atopy in children. Eur Resp Rev 2005,95:69-73.
214. Fedele G., Midulla F. Analysis of the immune response in infants hospitalized with viral bronchiolitis shows different Th1/Th2 profiles associated with respiratory syncytial virus and human rhinovirus. Pediatr Allergy Immunol 2018,29:555-568.
215. van der Gugten A.C., van der Zalm M.M., Uiterwaal C.S. et al. Human rhinovirus and wheezing: short and long-term associations in children. Pediatr Infect Dis 2013,32:827-833.
216. Midulla F., Scagnolari C., Bonci E. et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. Arch Dis Child 2010,95:35-41.
217. Liu L., Pan Y., Zhu Y. et al. Association between rhinovirus wheezing alness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. BMJ Open 2017,7:e013034.
218. Simoes E.A., Carbonell-Estrany X., Rieger C.H. et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent reccurent wheezing in atopic and nonatopic children. J Allergy Clin Immunol 2010,126:256-262.
219. Tortorolo L., Langer A., Polidori G. et al. Neurotrophin overexpression in lower airwais of infants with respiratory syncytial virus infection. Am J Resp Crit Care Med 2005,172:233-237.

Scanned with OKEN Scanner

220. Delrosa T., Garcia-Garcia M.L., Calvo C. et al. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. Allergol Immunopathol (Madr) 2016,44(5):410-414.
221. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F. et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N Engl J Med 2007,357:1487-1495.
222. Larsen J.M., Brix S., Thysen A.H. et al. Children with asthma by school age display aberrant immune responsed to pathogenic airway bacteria as infants. J Allergy Clin Immunol 2014,133:1008-1013.
223. Illi S., von ME, Lau S. et al. Perennial allergen sensitisation early life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet 2006, 368:763-770.
224. Liu A.H. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol 2010, 126:798-806.
225. Zeissig S., Blumberg R.S. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. Nat Immunol 2014,15:307-310.
226. Oosterloo B.K., van Elburg R.M., Rutten N.B. et al. Wheezing and infantile colic are associated with neonatal antibiotic treatment. Pediatr Allergy Immunol 2018,29:151-158.
227. Brauer M., Hoe K., Smit H.A. et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. Eur Resp J 2007,29:879-888.
228. Ioniuc, I., Diaconu, L. I., Grigorescu, C., & Alexoaie, A. M. The Flying Ash Taken by Wet Process from CET Holboca Iassy–Major Pollution Source. Procedia Technology. 2016,22:413-418.
229. Covar R.A., Spahn J.D. Special considerations for infants and young children. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:285-302.
230. Durrani S.R., Bacharier L.B., Guilbert T.W. Diagnosis of asthma in infants and children. In Burks. A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B. Middleton's Allergy Principles and practice. Ninth Edition.2020:816-830.
231. Klug B., Bisgaard H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children acompanied by an adult. Eur Respir J 1997,10:1599-1605.

Scanned with OKEN Scanner

232. Bridge P.D., Ranganathan S., McKenzie S.A. Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting. Eur Respir J 1999,13:792-796.
233. Larsen G.L., Brian Kang J.K., Guibert Th., Morgan W. Assessing respiratory function in young children: developmental considerations. J Allergy Clin Immunol 2005,115:657-666.
234. Nielsen K.G., Bisgaard H. Discriminitive capacity of bronchodilator response measured with three diffrent lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. Am J Respir Crit Care Med 2001, 164:554-559.
235. Lowe L.A., Simpson A., Woodcock A. et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2005, 171:231-237.
236. Singer F., Luchsinger I., Inci D. et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. Allergy 2013,68:531-538.
237. Xu H., Radabaugh T., Lu Z. et al. Exploration of early-life candidate biomarkers for childhood asthma using antibody arrays. Pediatr Allergy Immunol 2016,27:696-670.
238. Mileva S., Popov T., Galeva J. et al. Eosinophil cationic protein (ECP) in sputum of wheezing infants. Pediatr.Clin.Immunol. 2009,suppl.20:57.
239. Feleszko W., Kielman-Gumma I., Matysiak K. et al. Parental tobacco smoking is associated with increased risk of recurrent wheezing and augmentes Th2-biased immune in infants with first episode of virus-induced wheezing. Pediatr.Clin.Immunol. 2009,suppl.20:56.
240. Kearney J.F., Patel P., Stefanov E.K., King R.G. Natural antibody repertoire: development and functional role in inhibiting allergic airway disease. Ann Rev Immunol 2015,33:475-504.
241. Chan-Yeung M., Ferguson A., Watson W. et al. The canadian childhood asthma primary prevention study: outcomes at 7 years of age. J Allergy Clin Immunol 2005,116(1):49-55.
242. Grüber C.,Illi S., Lau S. et al. Transientsupression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. Pediatrics 2003,111: e282-8.
243. Esposito S., Pietro G.D. Respiratory syncytial virus vaccines: an update on those in the immediati pipeline. Future Microbiol 2016,11:1479-1490.
244. Glanville N., Johnston S.L. Challenges in developing cross-serotype rhinovirus vaccine. Curr Opin Virol 2015,11:83-88.

Scanned with OKEN Scanner

245. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007,120 (suppl.): S94-138.
246. Vuillermin P., South M., Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermitent wheezing illnesses in children. Cochrane Database Syst Rev 2006,3:CD005311.
247. Zeiger R.S., Mauger D., Bacharier L.B. et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med 2011,365:1990-2001.
248. Gouin S., Robidas I., Gravel J. et al. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. Acad Emerg Med 2010,17:598-603.
249. GINA. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from: http://www.ginasthma.org 2014.
250. Powell C., Kolamunnage- Dona R., Lowe J. et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (magnetic): randomised placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2013,1:301-308.
251. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007,120 (suppl.): S94-138.
252. Bacharier L.B., Guilbert T.W., Mauger D.T. et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such ilnesses: a randomized clinical trial. JAMA 2015,314(19):2034-2044.
253. Stokholm J., Chawes B.L., Dissing N.H. et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2015,4:19-26.
254. Ducharmé F.M., Lemire C., Doya F.J. et al. Preemptive use of gight-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med 2009,360:339-353.
255. Zhang L., Prietsch S.O., Ducharme F.M. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. Evid Based Child Health 2014,9:829-930.
256. Sidoroff V.H., Ylinen M.K., Kroger L.M. et al. Inhaled corticosteroids an bone mineral density at school-age: a folow-up study after early childhood wheezing. Pediatr Pneumol 2015,50:1-7.

Scanned with OKEN Scanner

257. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTAL consensus report. Allergy 2008, 63,1:5-26.
258. Bisgaard H., Zelin S., Garcia Garcia L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbation in 2 to 5 years-old children with intermitent asthma. Am J Resp Crit Care Med 2005,171:315-322.
259. Peng W.S., Chen X., Yang X.Y, Liu E.M. Systematic review of montelukast's efficacy for preventiv postbronsiolitic wheezing. Pediatr Allergy Immunol 2014,25:143-150.
260. Goția S., Colța M., Rugină A. et al. Tratament anti-inflamator prelungit în wheezing recurent non-atopic la sugar și copilul mic. În Mungiu O.C. (sub redacția) Algeziologie și farmacoterapie. Ed. Gr.T.Popa 2006: 95-98.
261. Taub D.A., Moellr A., Minoccheri S. et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxid in infants with early asthma. Eur Respir J 2005,25:289-294.
262. Goția S., Badiu I., Moraru E. et al. Montelukast sodium in the treatment of bronchial asthma in the first 6 years of life. The XXth Congress of EAACI Berlin 2001,poster presentation 609.
263. Murphy K.R., Zeiger R.S., Kosinski M. et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. J Allergy Clin Immunol2009,123:833-839.
264. Tai A., Tran H., Roberts M. et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. J Allergy Clin Immunol 2014,133:1572-1578e3.
265. Chung K.F., Wenzel S.E., BrozekJ.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Resp J 2014,43:343-373.
266. Edwards M.R., Regamey N., Vareille M. et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. Mucosal Immunol 2013,6:797-806.
267. Goția S., Mihăescu T., Rugină A. Astm bronșic dificil la adolescent, particularități evolutive. Rev Med Chir 2005,4(109),suppl.2
268. Sly P.D., Boner A.L., Björksten B. et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. Lancet 2008,372:1100-1106.
269. Del Giacco S.R., Bakirtas A., Bel E. et al. Allergy in severe asthma. Allergy 2017,72:207-220.
270. Cazzoletty L., Marcon A., Corsico A. et al. Asthma severity according to Global Initiative for Asthma and its determinants: an internatioonal study. Int Arch Allergy Immunol 2010,151:70-79.

Scanned with OKEN Scanner

271. van Gent R., van Essen-Zandrliet L.E.M., Rovers M.M. Poor perception of dyspneea in children with undiagnosed asthma. Eur Respir J 2007, 30:887-891.
272. Olin J.T. Exercise-induced asthma: strategies to improve performance. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:336-342.
273. Hamelmann E., von Mutius E., Bush A., Szefler S.J. Addressing the risk domain in the long-term management of pediatric asthma. Pediatr Allergy Immunol 2020,31:233-242.
274. Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L. et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanism and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. Allergy 2008,63:387-403.
275. Gilbert I.A., McFadden E.R.Jr. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. J Clin Invest 1992, 90:699-704.
276. Lai Y., Altemeier W.A., Vandree J. et al. Increased density of intraepithelial mast cells in patients with exercise-induced bronchoconstriction regulated through epithelially derived thymic stromal lymphoetin and Il-33. J Allergy Clin Immunol 2014,133:1448-1455.
277. Wiens L., Sabath R., Ewing L. et al. Chest pain in otherwise healthy children and adolescents is frequently caused by exercise-induced asthma. Pediatrics 1992,90,3:350-353.
278. Rundell K.W., Sue-Chu M. Air quality and exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. Immunol Allergy Clin North Am 2013, 33: 409-421.
279. Lemanske R.F.Jr., Mauger D.T., Sorkness C.A. et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med 2010,362:975-985.
280. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Pediatr 2020 https://doi.org/10.1111/apa.15270
281. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-COV-2 infection in children. N Engl J Med 2020,382(17):1663-1665.
282. Brough H.A., Kalayci O., Sediva A. et al. Managing childhood allergies and immunodeficienties during respiratory virus epidemics-The 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAACI-section on pediatrics. Pediatr Allergy Immunol 2020,31.442-448.

Scanned with OKEN Scanner

RINITA ALERGICĂ

- Rinita alergică (RA), inflamație mediată IgE a mucoasei nazale, se exprimă clinic prin simptome caracteristice nuanțate de etapa de vârstă, de prezența conjunctivitei alergice, a extinderii otice și sinusale (datorată continuității mucoasei) și a hipertrofiei vegetațiilor adenoide.
- La copil și adolescent reprezintă până la 50% din totalul rinitelor, având debut precoce (20% până la 3 ani, 40% la 6 ani); frecvent precede sau însoțește astmul bronșic.
- Posibilitatea sintezei locale de IgE (fără reflectare asupra valorilor serice ale IgE) creează dificultăți în recunoașterea RA.
- Evoluția clinică este dependentă de etiologie (sezonieră, perenă, perenă cu exacerbări sezoniere), factori de risc pentru cronicizarea inflamației alergice individuali și din mediu, precocitatea recunoașterii și tratării RA și co-morbidităților alergice/non-alergice.
- Diagnosticul RA este precizat prin explorări specifice ORL și alergologice, fiind dificil la vârsta mică (mai ales sub 18 luni).
- Decizia terapeutică individualizată este influențată de:
  - vârstă, frecvența/dominația unor simptome, tipul sensibilizărilor, fenotipul clinic și scorul de severitate al simptomelor, răspunsul la măsurile non-farmacologice și farmacologice anterioare și aderența familiei/copilului la protocolul terapeutic.
  - prezența co-morbidităților. Tratamentul medicamentos cu anti-histaminice (orale, intranazale), decongestionante, corticosteroizi intranazali, anti-leucotriene, anti-colinergice, omalizumab și imunoterapia specifică prezintă particularități dependente de vârsta și toleranța copilului.

Definiție și clasificare

Rinita alergică (RA) este o boală inflamatoare alergică de tip I a mucoasei nazale caracterizată prin paroxisme repetitive de strănut, rinoree apoasă, prurit și blocaj bilateral nazal. Este cea mai frecventă formă de rinită

Scanned with OKEN Scanner

non-infecțioasă. Datorită continuității mucoasei se pot asocia co-morbidități alergice și complicații de tip conjunctivită, sinuzită, otită medie, hipertrofie amigdaliană și a vegetațiilor adenoide, eczemă, astm bronșic. RA este un factor independent de risc major pentru astmul bronșic (AB).

În **clasificarea** generală a rinitelor RA se încadrează în categoria *rinite non-infecțioase hiperestezice (caracterizate prin hipersensibilitate)* (1):

- Hipersensibilitate nazală:
  - tip alergic: intermitentă (sezonieră), persistentă (perenă), perenă cu exacerbări sezoniere
  - tip non-alergic: rinită vasomotorie (idiopatică), rinită cu sindrom eozinofilic
- Tip rinoree: rinita gustatorie, rinita prin inhalare de aer rece, rinita senilă
- Tip congestiv: rinita medicamentoasă, rinita psihogenă, rinita hormonală, rinopatia din sarcină, rinita la frig
- Tip uscat: nas uscat

Alte cauze de rinită:

- Infecțioasă: acută, cronică
- Rinită prin iritanți: fizici, chimici și prin radioactivitate
- Rinite specifice: rinita atrofică, rinita granulomatoasă specifică

EPIDEMIOLOGIE

RA se înscrie pe primul loc atât în totalul bolilor cronice cât și în totalul bolilor alergice ale copilului. Curba frecvenței a fost constant ascendentă în ultimele 5 decade (în contextul creșterii frecvenței tuturor bolilor alergice), afectând și arii geografice în care prevalența era scăzută.

Studiul multinațional ISAAC (56 țări), bazat pe chestionar, a evidențiat o frecvență a RA de aproximativ 30% la adulți și 40% la copii (0,8-14,9% la vârsta de 6-7 ani și 1,4-39,7% la 13-14 ani)(2), în Europa de vest, studiul epidemiologic bazat pe diagnostic confirmat de medic desfășurat în 6 țări a raportat o prevalență globală a RA de 23% (17% în Italia și 29% în Belgia). Variabilitatea rezultatelor a fost corelată cu vârsta bolnavilor și particularitățile zonei geografice (3). Nanulescu M. și colaboratorii (2000 și 2005), aplicând metodologia ISAAC pentru studiul prevalenței rino-conjunctivitei alergice în municipiul Cluj, au obținut o frecvență de 16,6% la copii de 7 ani și 13,6% la vârsta de 13-14 ani; în interval de 6 ani frecvența RA la grupa de vârstă 13-14 ani a crescut la 20,7% (4,5).

Scanned with OKEN Scanner

În ultimele trei decenii frecvența RA la tineri a crescut semnificativ, înscriindu-se în totalul cazurilor de rinită cu o frecvență de 20% la preșcolari, 40% la 6 ani și 80% la 20 de ani (6).

Modificările mediului (mai ales încălzirea globală) și ale stilului de viață au o contribuție importantă la creșterea îngrijorătoare a frecvenței RA și a asocierilor RA-AB prin sensibilizări specifice. Încălzirea globală însoțită de modificări ale florei (respectiv a polenurilor) și faunei, urbanizarea rapidă, folosirea materialelor moderne în construcția locuințelor, poluarea, favorizează înmulțirea și agresivitatea alergenilor.

Acarienii, cauză foarte frecventă depistată în studii clinice (copii și adulți), au agresivitate puternică prin activitatea enzimelor (din corp și fecale), degradând joncțiunile strânse inter-epiteliale din mucoasă și provocând forme severe, persistente de RA și AB (7). În China (studiul ISAAC) RA ± AB prin sensibilizare la acarieni a avut o frecvență de 61,5% pentru dermatophagoides pteronisimus și 60,8% pentru dermatophagoides farinae, urmând în ordinea frecvenței gândacul de bucătărie, pisica, alternaria, ierburi, pomi (8). Profilul sensibilizărilor specifice este diferit de la o zonă geografică la alta.

Factorii de risc pentru RA și co-morbidități au un spectru individualizat. Nivelul crescut al IgE specifice serice (mai mare de 100 u.i./ml.) și teste cutanate pozitive pentru alergeni din mediu, în primii 6 ani de viață, antecedente heredo-colaterale de atopie, confirmă diagnosticul de RA la copii simptomatici sau sunt predictive pentru apariția ulterioară a RA (5).

PATOGENIE

Epiteliul nazal, primul strat al mucoasei nazale, cuprinde 4 tipuri de celule. Celulele bazale sunt celulele primitive din care se dezvoltă celulele columnare și goblet. Celulele goblet produc un mucus protector (mucoglicoconjugați și compuși antimicrobieni) care acoperă mucoasa. Celulele cu margine în perie formată din microvili măresc aria suprafeței epiteliului nazal și previn uscăciunea. Celulele ciliate au proiecții mobile care direcționează mucusul spre spate, în gât, pentru a fi înghițit.

Subepitelial se găsesc: *stratul limfoid* bogat în celule extravasculare care au funcții de protecție și imunologice; *stratul glandular* asigură o secreție proteică cu proprietăți antibacteriene și *stratul vascular* bogat în sinusoide venoase cavernoase (țesut erectil).

Mucoasa nazală încălzește, umidifică și purifică aerul inspirat prin interacțiunea factorilor locali de apărare și a imunității umorale. Modificările

Scanned with OKEN Scanner

structurale și funcționale ale mucoasei nazale induse de inflamații se exprimă prin combinații simptomatice caracteristice rinitei.

Variați antigeni (pe calea imunității adaptative) și patogeni (calea imunității înnăscute – receptori Toll like) activează și lezează celulele epiteliale care produc și eliberează variate citokine implicate în răspunsul inflamator.

Indivizii atopici au particularitatea de a răspunde la o anumită concentrație de alergeni (doze prag), după o perioadă de expunere continuă, prin activarea releelor inflamației mediată IgE. RA este prototipul alergiei mediată IgE.

La individul sensibilizat, în perioada expunerii la alergen, mastocitele purtătoare de IgE (preformate în faza de sensibilizare) traversează epiteliul și preiau alergenul depozitat pe mucoasă (9) (vezi și capitolul Elemente de patogenie a inflamației alergice).

Faza precoce a răspunsului alergic se desfășoară în 5 minute până la 3-4 ore de la expunerea la alergen. Legarea specifică a alergenului la IgE determină degranularea mastocitelor, sinteză „de novo" și eliberarea mediatorilor (10). Degranularea (în primele 5 minute) favorizează eliberarea mediatorilor preformați: histamina, triptaza (marker specific), chimaza, chininogenaza (generează bradikinina), heparina, arylsulfataza B etc. Principalii mediatori sintetizați „de novo" și eliberați în următoarele 15 minute sunt factori chemotactici, cisteinilleucotriene, Il-4, Il-5, Il-6, PGD2, bradikinină, TNFα, GM-CSF.

Acești mediatori produc vasodilatație și edemul mucoasei, activarea secreției glandulare, stimularea nervilor senzoriali, ceea ce se reflectă clinic prin strănut, rinoree, prurit, debutul congestiei, bronhoconstricție (11) (Rosenvasser L.J. 2011 citat de 12).

Histamina determină depolarizarea nervilor senzoriali trigeminali din mucoasa nazală,semnalul fiind transmis la centrul strănutului din medula oblongata. Expunerea continuă la alergen întreține eliberarea mediatorilor mastocitari și activează releele formării IgE; mediul creat iritant coboară pragul de excitabilitate al nervilor senzoriali. Rinoreea apoasă este numai 10% rezultanta efectelor histaminei, efectul majoritar avându-l acetilcolina din terminațiile nervilor parasimpatici. Strănutul și rinoreea apoasă evoluează concomitent, în paroxisme a căror severitate este corelată cu nivelul expunerii la alergen și nivelul răspunsului alergic (13).

Concomitent mediatorii fazei precoce declanșează formarea infiltratului inflamator prin amplificarea expresiei moleculelor de adeziune (ICAM-1) și a E-selectinelor pe endoteliul post-capilar.

Scanned with OKEN Scanner

În *faza tardivă* a răspunsului alergic (3-12 ore) are loc procesul formării infiltratului inflamator. Eozinofile, bazofile, polimorfonucleare neutrofile, limfocite T, B, macrofage, celule dendritice plasmocitoide, monocite CD14+ (capabile de diferențiere în celule prezentatoare de antigen), sunt atrase (datorită suprareglării moleculelor de adeziune) și transferate în interstițiu. Mediul pro-inflamator se îmbogățește cu mediatori eliberați de aceste celule (14,15,16):

- Eo: leucotriene, GM-CSF, TNFα, Il-1, Il-5, PAF, proteina cationică, proteina bazică, neurotoxina, radicali de oxigen.
- bazofile: histamina, leucotriene, TNFα, Il-4, Il-5, Il-6.
- monocite: leucotriene, TNFα, PAF, Il-1.
- limfocite Th2 și ILC-2: Il-4, Il-13, Il-5, Il-3, GM-CSF etc.

Studii recente au semnalat apariția precoce, încă din stadiul asimptomatic, în mucoasa nazală, a unei subpopulații de LT cu trăsături moleculare care atestă patogenitatea și receptori pentru citokinele derivate din epiteliul căilor respiratorii lezate (Il-25, Il-33). Agresorii celulelor epiteliale (alergeni, poluanți și mediatori pro-inflamatori) întreține și precipită trecerea RA din stadiul asimptomatic în cel simptomatic; Il-33 eliberată la fiecare stimulare a celulei epiteliale este preluată de un receptor specific al LT patogene. Obstrucția nazală, rinoreea și strănutul sunt întreținute de histamina secretată de bazofile și de mediatorii pro-inflamatori acumulați în mediu (17).

IgE specifice din mucoasa nazală pot proveni din răspuns imun sistemic (alergia poate afecta concomitent sau secvențial nasul, plămânul, ochiul, pielea, mucoasa digestivă) sau provin din răspuns alergic local (entopie). IgE se fixează pe receptori specifici cu afinitate înaltă situați pe mastocite, bazofile și cu afinitate joasă situați pe limfocite B și eozinofile.

Sinteza locală de IgE specifice este declanșată de mastocite care au o capacitate de secreție a Il-4 și Il-13 mai mare decât a limfocitelor T; răspunsul alergic local se desfășoară în absența aparentă a unui răspuns sistemic (IgE serice specifice negative, SPT negativ)(18).

Campo P. (2015) a conturat definiția *RA locale (RAL) ca fiind „un fenotip specific de rinită caracterizat prin prezența unui răspuns inflamator local de tip Th2 cu producere locală de Ac specifici și răspuns pozitiv nazal la testul de provocare cu alergen fără diferențierea atopiei sistemice prin testele convenționale de diagnostic"* (19).

RAL se desprinde din grupul de rinite „idiopatice" atunci când alergenul sau alergenii devin cunoscuți și se pozitivează markerii alergiei sistemice. Stafilococul auriu prezent nazal poate induce sinteză locală policlonală de IgE față de aero-alergeni (20).

Scanned with OKEN Scanner

Rondon C. și col. (2017) după o supraveghere continuă, timp de 10 ani, a unui lot de 176 bolnavi tineri (începând cu vârsta de 14ani) cu RAL a constatat creșterea severității simptomelor nazale de la 18% la 42% cazuri în ultimii 5 ani și asocierea AB la 12% cazuri după 10 ani. Transformarea RAL în RA anunțată de markeri sistemici de atopie în 9,7% cazuri, a avut ca factori de risc semnificativi statistic existența AB la debut și fumatul (21).

La copil hipertrofia amigdalelor și a vegetațiilor adenoide poate fi consecința infecțiilor respiratorii frecvente dar și a sensibilizării la diverși alergeni. Dar, în totalul bolnavilor cuprinși în diverse loturi de studiu, IgE serice specifice și SPT pozitiv au fost prezente la jumătate sau mai puțin din cazuri. Dozarea IgE specifice în ser și în țesutul adenoidian extirpat a demonstrat prezența IgE specifice (acarieni, lapte, câine, pisică) în exclusivitate în țesutul adenoidian la jumătate din cazuri. La acești bolnavi prezența la peste 60% din cazuri a IgE specifice față de proteinele din laptele de vacă sugerează posibilitatea preluării acestor alergeni din refluxatul gastro-eso-fago-faringo-nazal. De altfel, prezența manifestărilor alergice respiratorii în alergia alimentară la copii este bine dovedită. RAL la proteine alimentare poate favoriza poli-sensibilizări ulterioare, întreținând RA chiar și după dobândirea naturală a toleranței digestive pentru aceste proteine.

S-au acumulat observații retrospective din care rezultă că RAL poate debuta precoce (sugar, preșcolar, școlar mic) și poate evolua ca fenotip stabil sau poate trece în RA sistemică (chiar și după 2-3 ani de la debut). Testul de provocare nazală cu unul sau mai mulți alergeni relevanți din polenuri și acarieni a precizat diagnosticul de RAL într-un lot de copii cu rinite cronice perene sau sezonale care aveau investigații negative pentru alergia mediată IgE. Frecvența de 29,2% a RAL a dovedit riscul crescut de sub-diagnostic al alergiei nazale la copii (22).

RAL a fost diagnosticată la 25,7% dintre adulții cu rinită, din care 36% au avut simptome de rinită alergică debutate în copilărie. Prezența simptomelor nazale de alergie în absența markerilor sistemici de atopie impune explorări pentru RAL și monitorizarea bolnavilor diagnosticați având în vedere posibila evoluție către RA clasică însoțită de complicații (23).

Existența RAL a fost susținută prin evidențierea Eo și IgE în secreția nazală, răspuns pozitiv la testele de provocare cu aero-alergen, evidențierea similitudinii structurale și funcționale a celulelor din infiltratul inflamator cu cele din RA cu teste de atopie pozitive, absența dovezilor de alergie sistemică (24).

Scanned with OKEN Scanner

Tipuri evolutive de RA locală (adaptat după 23)

Tip 1: RA cu debut precoce (vârsta mai mică de 3 ani), prin sinteză locală de IgE specifice neînsoțită, de simptome clinice (stadiu preclinic). În evoluție, la preșcolar și școlar mic, RA devine simptomatică, asociată numai cu prezența IgE locale. Conversia în RA clasică, sistemică, cu prezența IgE specifice atât local cât și în ser, apare la copilul mare (școlar, adolescent).

Tip 2: RA asimptomatică însoțită de sinteză locală de IgE specifice, apărută precoce care poate dura până la vârsta de școlar mic când devine simptomatică. La acești bolnavi simptomele tipice de RA se însoțesc de prezența IgE specifice locale fără pozitivarea IgE specifice serice.

Tip 3: RA debutează precoce, din primii ani de viață, prin tablou clinic tipic și prezența IgE specifice atât local cât și sistemic.

Diagnosticul RA locale întâmpină dificultăți la copil:

- testul de provocare nazală necesită perfectarea standardizării și se aplică în centre specializate
- determinarea IgE de proveniență locală se poate efectua în secreția nazală și omogenat de țesut (metodă invazivă)
- testul de activare a bazofilelor din sângele periferic, în prezența alergenului specific care a pozitivat provocarea nazală, poate fi pozitiv
- IgE serice specifice sunt negative.

Conceptul *„inflamație minimă persistentă"* în perioada asimptomatică a RA sezoniere sau perene (responsabilă de hiper-reactivitate nazală), propus de Ciprandi în 1995, este susținut de: prezența Eo între celule epiteliale nedescuamate, număr crescut de mastocite, neutrofile, limfocite T cu memorie, limfocite B și limfocite T gama/delta, celule Langerhans-like cu markeri nucleari (ARNm) de activare. Lavajul nazal conține mediatori derivați din aceste celule. În țesut activarea expresiei genei Il-13 și a moleculelor de adeziune a fost detectată numai la cei cu alergie confirmată (date sistematizate de 25).

Procesul de remodelare semnalat în RA poate fi consecința „inflamației minime persistente" prin activarea metalo-proteinazelor și a factorilor de creștere stimulați frecvent de infecțiile virale (26).

CLASIFICĂRI ALE RINITEI ALERGICE

Reperele clasificărilor RA au fost: antigenii cauzali, predilecția pentru anumite anotimpuri, durata perioadei simptomatice, tipuri de boală și severitatea simptomelor.

Scanned with OKEN Scanner

Vechea clasificare a RA în *sezonieră, perenă și mixtă* (perenă cu exacerbări sezoniere) a fost dublată cu o sub-împărțire în *RA intermitentă și RA persistentă*, ținând seama de durata simptomelor, de substratul patogenetic al inflamației alergice, de atipiile clinice etc.

Cele două tipuri de clasificări nu sunt superpozabile deoarece rinita sezonieră nu este sinonimă cu cea intermitentă, nici RA persistentă cu perenă.

Argumente (27,28):

- alergia la acarieni (alergeni pereni) se poate manifesta intermitent în grad ușor, moderat sau sever
- unele polenuri pot evolua ca alergeni pereni sub intervenția schimbărilor climatice
- emigranții pot fi simptomatici la noua reședință în alt anotimp în care întâlnesc polenul sensibilizant
- poli-sensibilizarea, existența inflamației minime și fenomenul de „priming" mențin simptomatică o rinită declanșată de sensibilizare la polenuri
- rinita persistentă poate evolua cu exacerbări sezoniere. Pe de altă parte, rinita persistentă poate avea origine non-alergică.

Clasificare în funcție de durata simptomelor este cea mai folosită în practica curentă (27):

RA intermitentă:

- simptomele sunt prezente < 4 zile/săptămână
- durata totală este < 4 săptămâni/an

RA persistentă:

- simptomele sunt prezente > 4 zile/săptămână
- durata simptomelor este > 4 săptămâni consecutive

Simptomele nazale sunt comune în ambele forme clinice de RA.

În ambele forme clinice evoluția poate fi:

- ușoară, caracterizată prin somn normal, activități zilnice normale, performanțe școlare normale, fără alte manifestări supărătoare.
- moderată până la severă, când asociază perturbări de somn, scăderea activităților zilnice și a performanțelor sportive, dificultăți de școlarizare, complicații și co-morbidități.

În evoluție atât forma clinică (intermitentă, persistentă, cât și treapta de severitate (ușoară, moderată, severă), se pot modifica RA trecând dintr-un fenotip în altul.

În zonele temperate polenurile responsabile de exacerbările RA intermitentă sunt: primăvara – polen de pomi cu înflorire timpurie; vara – polenul ierburilor; sfârșitul verii – buruieni și spori de mucegaiuri (persistente tot anul în zonele cu climă caldă).

Scanned with OKEN Scanner

RA persistentă este, cel mai frecvent, urmarea sensibilizării la alergeni de interior: acarieni, alergeni de origine animală (frecvent, saliva și secrețiile sebacee de câine și pisică), șoareci, pene, gândaci de bucătărie, mucegaiuri (29).

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv

Anamneza

Depistarea prezenței atopiei în familie (30). Atopia familială este un factor de risc important pentru RA cu debut precoce (vârstă mică) mai ales dacă ambii părinți sunt atopici. Prezența în familie a RA și AB orientează către explorarea unei RA la copil. Uneori atopia părinților nu a fost diagnosticată dar, în istoricul lor, se depistează o patologie puternic corelată cu alergia: „infecții" recurente/persistente în afebrilitate cu manifestări rinosinuzale, otice, pulmonare.

Antecedente fiziologice ale bolnavului, favorizante alergiei: greutatea mică la naștere, prematuritatea, nașterea în sezonul polenurilor, alimentația artificială.

Antecedente patologice, în toate etapele de dezvoltare ale copilului:

- prezența simptomelor care amintesc de RA, vârsta de debut, relația cu sezonul și/sau alimentația
- relația debutului RA cu factori de risc din locuință, din colectivități sau cu zona în care locuiește; apariția simptomelor la contactul cu diverși alergeni
- condiții patologice care pot fi asociate cu atopia (din antecedente sau concomitente): wheezing recurent, eczema, infecții recurente sau persistente. La vârstă mică infecția virală acută (frecventă) are o simptomatologie comună cu RA. Rinofaringita, bronșiolita sau pneumonia recurentă cu evoluție recidivantă în afebrilitate pot evolua concomitent cu RA.
- depistarea simptomelor unor co-morbidități și complicații ale RA (în antecedente sau concomitente), vârsta de debut și particularitățile pe grupe de vârstă.

Tratamente medicamentoase urmate, rezultatele lor și eventualele intoleranțe sau reacții adverse.

Simptome de afectare a calității vieții

Manifestări clinice nazale, conjunctivale, otice, astmatice și relația lor cu mediul și alimentația (dacă alergenul este numai în școală copilul este asimptomatic în vacanțe). Este necesară o anchetă privind evoluția acestor manifestări sub tratamentul aplicat anterior (farmacologic și non farmacologic).

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări clinice

RA intermitentă (acută, ocazională, de sezon)

Simptomele tipice apar într-un anumit sezon corelate cu polenurile sau sporii mucegaiurilor caracteristice acelei perioade a anului. Bolnavul este simptomatic în funcție de durata sezonului polenului (sau polenurilor) la care este sensibilizat. Frecvența RA sezoniere este mult influențată de caracteristicele florei dintr-o anumită zonă geografică. În Europa a fost evaluată la aproximativ 40% în populația generală, 5% la copii de 4 ani, 8,5% la 6-7 ani, 19% la adolescenți; cea mai mică vârstă raportată a fost de 1 an și 4 luni (31).

Răspunsul alergic nazal apare frecvent în cazul sindromului polen-aliment rezultat din reactivitatea încrucișată între epitopi omologi. În totalul RA sezoniere acest sindrom a fost corelat 70% cu polenul de mesteacăn, 20% cu ierburi și mucegaiuri. Frecvența sindromului polen-aliment la copil a fost raportată la 24-29% în totalul RA sezoniere, în Italia (32) și 25-31% în Suedia (Westman M. 2012 citat de 31).

La contactul cu alergenul se declanșează brutal o simptomatologie nazală tipică (33,29):

- prurit (nazal, în urechi, în faringe și palat)
- episoade de strănut în salve
- rinoree apoasă clară, bilaterală, anterioară și posterioară, care determină „smiorcăit" și scurgeri post-nazale; manevrele frecvente de curățire a nasului pot provoca epistaxis
- congestie nazală, cauză de obstrucție care modifică vocea și provoacă respirație bucală și sforăit nocturn; este mai accentuată noaptea perturbând somnul
- simptome oculare (prurit, lăcrimare).
- oboseală diurnă, cefalee, stare de rău, iritabilitate, absenteism și performanțe scăzute școlare
- simptome mai rare sunt: otice (tulburări de auz prin disfuncția trompei lui Eustachio și otalgie), tuse, wheezing.

Manifestările clinice (ușoare, moderate sau severe) ca și remisiunea sunt individualizate. Simptomele dispar odată cu scoaterea individului din mediu dar, la unii bolnavi, rămâne o hiperreactivitate nazală, demonstrată prin probe de provocare cu histamină, metacolină, capsaicină și la contactul cu triggeri nespecifici (mirosuri puternice, variații mari de temperatură, fum de țigară) favorizată de faza tardivă a inflamației alergice și de efectul de „priming". Agravarea strănutului în timpul sezonului polenului implicat, însoțită de creșterea concentrației mediatorilor pro-inflamatori și a celularității lichidului de lavaj nazal, este cunoscută ca „priming". Definește situația

Scanned with OKEN Scanner

în care simptomele RA sunt prezente și agravate deși concentrația polenului a scăzut sau a dispărut, aspect provocat fie de permeabilitatea crescută a mucoasei, fie de persistența unui infiltrat inflamator minim sau este o consecință a concentrației crescute de histamină.

Diagnosticul este facilitat de relația cu anumite polenuri (pomi, ierburi, buruieni, spori de mucegai).

RA persistentă (perenă).

Simptomele nazale evoluează cu exacerbări pe fond de suferință cronică (prezența cu o frecvență mai redusă a strănutului, pruritului și rinoreei apoase) fiind comune cu cele ale RA intermitente.

RA persistentă poate fi recunoscută prin prezența a 2 sau mai multe din următoarele simptome:

- hipersecreție cronică nazală seroasă sau mucoasă
- blocaj cronic nazal prin edemul mucoasei, posibil asociat cu reducerea simțului mirosului și a gustului
- respirație de tip bucal, sforăit cronic, apnee în somn, somn superficial (oboseală)
- strănuturi paroxistice prin expunerea la concentrații crescute de alergen (exemplu strănutul matinal prin creșterea concentrației de acarieni în aerul respirat, în timpul nopții)
- frecvent prezența edemului, congestiei conjunctivale și a pruritului ocular; cearcăne violacee și pliu suplimentar sub pleoapa inferioară (semnul Dennier-Morgan).
- tuse cronică prin drenajul post-nazal (confundată cu AB) și prin asocierea AB
- pruritul nazal favorizează instalarea unor grimase și ticuri; „salutul alergicului" constă în ridicarea frecventă a vârfului nasului cu palma, cu degetele îndreptate în sus, ceea ce lărgește pentru scurt timp fosele nazale. În timp acest tic provoacă un pliu cutanat orizontal în 1/3 inferioară, deasupra vârfului nasului (semn tipic pentru RA).
- obstrucția nazală cronică întreținută de expunerea frecventă la alergen se însoțește de anomalii ale dezvoltării faciale, mal-ocluzie dentară, boltă palatină ogivală, expresie „nedumerită" a feței (aspect de facies adenoidian).

La copil, în tabloul clinic se pot înscrie simptome atipice dominante care solicită discernământul examinatorului: tuse cronică chinuitoare care se confundă cu AB, patologie neuropsihică (oboseală, iritabilitate, absenteism, scăderea performanțelor școlare, depresie, anxietate) provocată în realitate de perturbarea somnului. Copiii mici prezintă frecvent otită medie cronică cu

Scanned with OKEN Scanner

exsudat seros, cauză de durere, presiune, reducerea auzului și tulburări de vorbire (consecință a disfuncției trompei lui Eustachio).

La școlari și adolescenți rino-sinuzita alergică determină catar cronic, cefalee, durere facială, halitoză, hipoosmie, tuse.

În cazul poli-sensibilizărilor simptomele rinitei alergice persistente se agravează în sezonul polenurilor.

În RA persistentă severă se asociază frecvent co-morbidități alergice prin afectarea cronică a mucoasei oculare, a trompei lui Eustachio și a urechii medii, ca și a sinusurilor para-nazale (datorită continuității mucoasei).

Endoscopia flexibilă aplicată în RA persistentă, rezistentă la tratament, a evidențiat frecvent deviație de sept, cornete supradimensionate și hiperplazia vegetațiilor adenoide. Aceste co-morbidități întrețin obstrucția nasului, hipoosmia și evoluția severă a multimorbidităților alergice asociate RA.

Inflamația alergică persistentă nazală poate determina hiperplazia vegetațiilor adenoide (profil inflamator eozinofilic) și fibroza cornetelor inferioare prin inflamație sub-epitelială provocată de eliberarea cronică de mediatori pro-inflamatori (34).

Recunoașterea RA (semne clinice tipice și atipice pe grupe de vârstă) (adaptată după 35).

• Semne tipice la toate vârstele copilului:

- rinoree clară, continuă sau intermitentă, determinând „smiorcăit" (aspirarea frecventă a secrețiilor nazale)
- prurit: nas înroșit, salutul alergicului, creastă nazală alergică, uneori prurit oral faringian
- congestie nazală: respirație bucală, sforăit, apnee în somn, cearcăne

• Semne atipice la toate grupele de vârstă ale copilului:

- tuse cronică (confundabilă cu AB)
- AB asociat greu tratabil; exacerbări frecvente, severe
- perturbări ale somnului, cauză de oboseală cronică, iritabilitate, scăderea performanțelor

• Semne atipice, potențiale, la preșcolari și școlari:

- disfuncția trompei Eustachio, cauză de otalgie și reducerea auzului
- otită medie cronică cu exsudat seros

• Semne atipice potențiale, la școlar și adolescent:

- rino-sinuzita manifestată prin catar, cefalee, durere facială, halitoză, tuse, hipo-osmie
- sindrom polen-aliment corelat cu declanșarea RA prin aliment, în sezonul polenurilor.

Scanned with OKEN Scanner

Examinarea bolnavului

Rinoscopia anterioară (36), efectuată cu speculul nazal sau cu otoscopul, evidențiază modificări în 1/3 anterioară a nasului. În RA mucoasa are aspect palid-albăstrui, este edematiată și acoperită de secreție apoasă. Secreția nazală poate deveni groasă, gălbuie, din cauza prezenței eozinofilelor, sau purulentă (cruste) în cazul asocierii infecției (situație frecventă la copil).

Deoarece edemul cornetelor poate bloca fosa nazală, examinarea se efectuează după aplicarea unui decongestionant.

Prezența puroiului în meatul mijlociu anunță sinuzita maxilară sau etmoidală.

Rinoscopia poate evidenția scurgerile posterioare și mărirea de volum a formațiunilor limfoide (vegetații, foliculi limfoizi). Deoarece modificările remarcate prin rinoscopia anterioară nu sunt patognomonice, vor fi interpretate în contextul tuturor semnelor și simptomelor RA.

Endoscopia este o manevră de diagnostic necesară în toate cazurile de rinită persistentă/recidivantă la copil. Evidențiază mărirea cornetelor nazale, hipertrofia vegetațiilor adenoide (asociată frecvent RA), deviația de sept, polipoza nazală, imperforațiile coanale, tumori.

Investigații alergologice. Confirmă sau exclud RA ± conjunctivită alergică, orientează educația terapeutică privind evitarea alergenilor și permit selectarea alergenilor pentru imunoterapie specifică.

Explorări necesare diagnosticului co-morbidităților:

- evidențierea hiper-reactivității bronșice și a existenței AB: PEF, spirometrie (reversibilitatea obstrucției sub beta2-agonist), teste de provocare (efort, manitol, metacolin).

- explorarea otică în cazul asocierii scăderii auzului exprimată clinic prin mărirea volumului sonorului la TV, tulburări de limbaj, lipsa concentrării și cooperării corecte, scăderea performanței în achiziții, frustrare, iritabilitate. Se explorează prin audiometrie, examen otoscopic, timpanoscopie, timpanometrie, percepția vocii șoptite.

- în prezența simptomelor sinuzitei se recomandă: nazoendoscopia, CT-scan, radiografia sinusurilor (se practică în prezența simptomelor unilaterale sau în lipsa de răspuns la tratamentul comun al RA).

- tulburările de somn impun explorări aprofundate ale nasului și studiu de somnologie.

Diagnostic diferențial

Aplicarea unui algoritm de diagnostic facilitează eliminarea altor cauze de rinită care pot avea simptome comune cu rinita alergică (Fig.1) (27,29, 37,38).

Scanned with OKEN Scanner

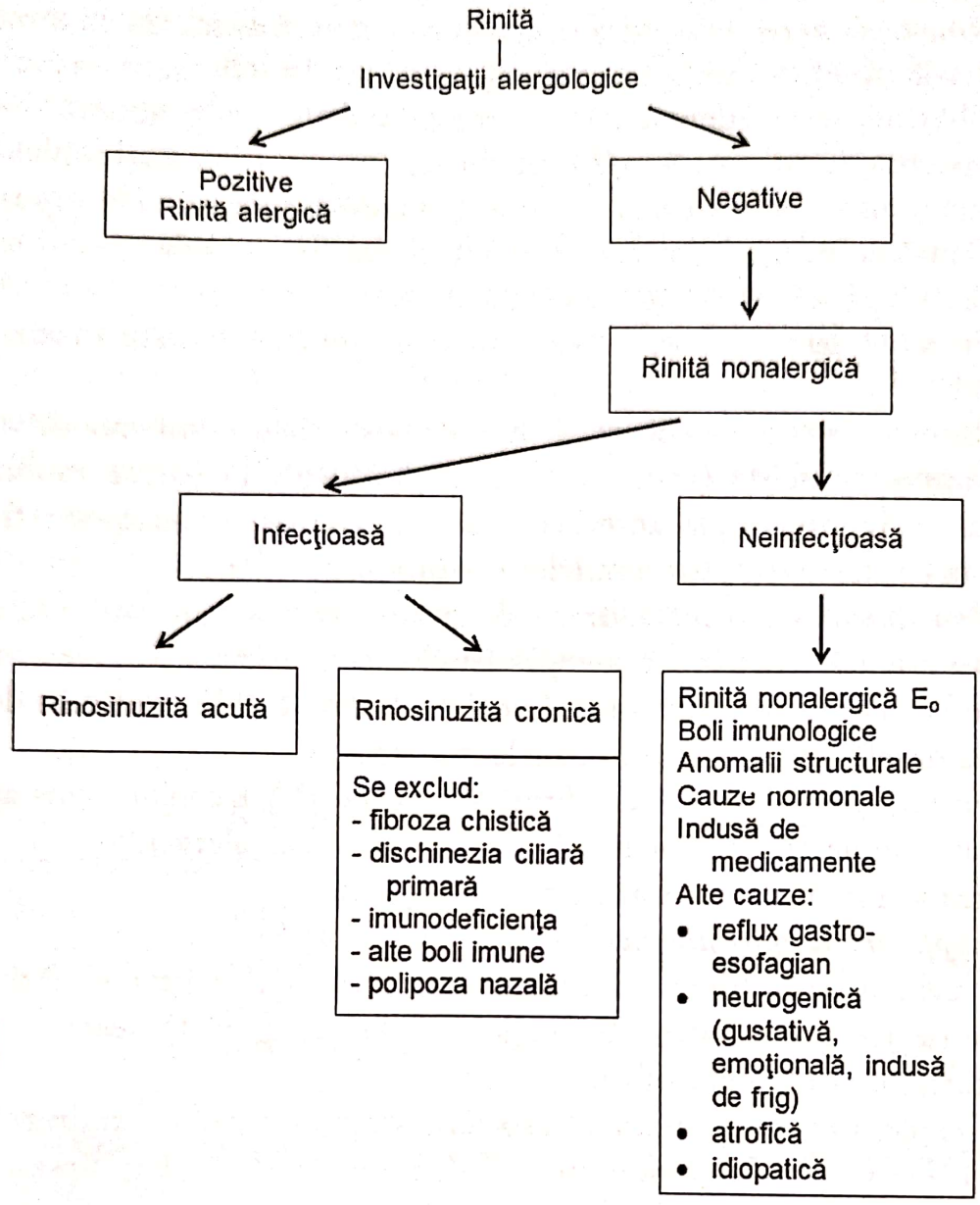


Fig. 1. Algoritm de diagnostic
(adaptat după Greiner AH et al. Allergic rhinitis Lancet 2011,378:2112-2120)

Rinita infecțioasă

Rinita infecțioasă acută (guturaiul comun) este produsă de infecții virale și evoluează în episoade frecvente. Infecție respiratorie recurentă înseamnă o frecvență a episoadelor infecțioase acute virale evaluată la: peste 11 episoade/an la sugar, 8 episoade/an la preșcolar și 4 episoade/an la copilul de vârstă școlară (se complică cu sinuzită bacteriană cu o frecvență de 0,2-2% cazuri). Simptomele infecției acute virale sunt asemănătoare cu cele din RA, și se șterg în maximum 2 săptămâni; persistența lor impune explorarea altor cauze de rinită (alergia sau cauze non-alergice).

Scanned with OKEN Scanner

Rinita infecțioasă asociază semne generale: febră, alterarea stării generale, inapetență, mialgii, tuse; rinoreea poate deveni purulentă.

Rinita infecțioasă cronică cauzată de bacterii și mai rar de fungi, caracterizată prin secreție muco-purulentă cronică, are risc crescut de rino-sinuzită infecțioasă.

Rinita de cauze anatomice este cuprinsă în diagnosticul diferențial al RA mai ales la vârstă mică, manifestându-se ca obstrucție nazală cronică:

Atrezia sau stenoza coanală se manifestă prin obstrucție nazală; lipsesc alte semne specifice RA.

Hipertrofia vegetațiilor adenoide neînsoțită de RA este sugerată de respirația bucală, secreții nazale și scurgeri posterioare muco-purulente, sforăit. Aceste manifestări cronice în timp produc tulburări de creștere ale oaselor feței („facies adenoidian"), malpoziții dentare, scăderea performanțelor școlare.

Deviația de sept fără RA asociată se manifestă ca obstrucție nazală cronică, unilaterală.

Encefalocelul etmoidal poate fi confundat cu polip unilateral; produce obstrucție nazală cronică.

Corpul străin intranazal apare la un moment dat anunțat de secreție nazală muco-purulentă, unilaterală, fetidă.

Diskinezia ciliară primară este simptomatică de la naștere; evoluează cu secreție nazală muco-purulentă, persistentă, stagnantă în fosele nazale.

Rinita care însoțește imunodeficiențe congenitale sau dobândite (pseudo-imunodeficiențe) are ca trăsătură caracteristică rinoree muco-purulentă, persistentă, în contextul multiplelor complicații ale imunodeficiențelor.

Rino-sinuzita infecțioasă a școlarilor și adolescenților produce secreție nazală cronică muco-purulentă, cefalee, durere facială, hipo-osmie, tuse cronică.

Fibroza chistică debutează precoce, frecvent cu tablou clinic dominat de sindrom de malabsorbție și faliment al creșterii, simptome cronice bronhopulmonare; polipoza nazală bilaterală produce obstrucție nazală cronică.

Alte diagnostice diferențiale rare la copil și adolescent:

Rinita vazomotorie produsă de disautonomia mucoasei nazale (dezechilibrul dintre influxurile parasimpatice și cele simpatice) se manifestă prin rinoree seroasă abundentă și/sau obstrucție nazală severă produse de hipersensibilitatea nazală la aer rece, substanțe iritante, variații ale presiunii atmosferice. Frecvența este crescută de expunerea la fum de țigară.

Rinoreea seroasă gustatorie (mediată vagal) apare după ingestia de alimente fierbinți și/sau picante.

Rinita medicamentoasă este produsă de: contraceptive, antidepresive, tranchilizante, hipotensoare, exces de decongestionante, AINS, aspirină (triada aspirinică cuprinde AB, polipoză nazală, intoleranță la aspirină).

Scanned with OKEN Scanner

Rinita hormonală însoțește ciclul menstrual la adolescente și hipotiroidia la toate vârstele.

PARTICULARITĂȚI ALE RINITEI ALERGICE ÎN PRIMII DOI ANI DE VIAȚĂ

Analize epidemiologice, clasic cunoscute, au situat RA ca manifestare tardivă a marșului alergic, având o frecvență în creștere după vârsta de 3 ani, după expunerea la cel puțin două sezoane de polenuri.

Prevalența RA sub vârsta de 2 ani a fost raportată diferit datorită lipsei unor criterii omogene de includere în studiu, interferenței frecvente a infecțiilor virale, sărăciei datelor furnizate de explorările alergologice. În practica curentă diferențierea RA de cea non-alergică este dificilă sub vârsta de 2 ani deoarece simptomele strănut, congestie nazală, sunt comune alergiei și infecției; sunt atribuite majoritar infecției.

Ghidul ARIA (2008) a precizat că rinita simptomatică 2 săptămâni sau mai mult, va fi investigată pentru alte cauze decât infecția; informațiile privind RA la sugar și copilul mic sunt încă puține și incerte (27). Excluzând rinitele cronice prin factori structurali/mecanici, reflux gastroesofagian, infecții, imunodeficiențe, agresiuni fizice sau medicamentoase, fibroză chistică, rămâne o categorie de bolnavi cu rinită de cauză infecțioasă, alergică sau infecțioasă și alergică. Nu este exclusă suprapunerea inflamației alergice și în celelalte categorii de rinită cronică. La această vârstă RA poate fi depistată în categoria de copii simptomatici mai mult de 4 săptămâni într-un episod sau episoade multiple cu durata de cel puțin 2 săptămâni (rinită prelungită/recurentă în oricare moment al studiului). Au fost alese aceste criterii de durată a simptomatologiei deoarece s-au asociat semnificativ cu istoricul familial de atopie și co-morbidități alergice (DA și wheezing recurent atopic). Deoarece alergia specifică a putut fi dovedită numai la 15,2% cazuri este posibilă implicarea unor mecanisme non-IgE și/sau intervenția alergiei locale(39,40).

Studii recente (evaluări retro/prospective) privind RA sub vârsta de 2 ani, au depistat existența RA și o frecvență semnificativă a debutului începând cu vârsta de sugar. Tan T.N. și col. (2005) într-un studiu cross-sectional (Singapore) au raportat 42,7% RA în totalul manifestărilor alergice la copii sub vârsta de 2 ani (41).

Studiul prospectiv PARIS (Pollution and Asthma Risk: an Infant Study) considerând criterii de includere: prezența a cel puțin uneia din manifestările standard (congestie nazală, rinoree, strănut) cu durata mai mare de 2 săptămâni sau repetitivă și asocierea semnificativă a riscului

Scanned with OKEN Scanner

familial, a dovezilor biologice ale alergiei, au depistat o frecvență de 9,1% a RA (42).

Studii retrospective la vârsta de 6 ani în care a fost descoperită anamnestic evoluția unei rinite prelungite, cu trăsături de RA, în primii 2 ani de viață, au semnalat existența inflamației cronice și remodelării structurale a mucoasei nazale; leziuni asemănătoare au fost evidențiate la copii cu AB ± alte manifestări alergice, la vârsta de 12 ani (43).

Diagnosticul RA în primii ani de viață este conturat de:

- simptome nazale sugestive cu durata mai mare de 4 săptămâni într-un episod sau episoade multiple cu durata de cel puțin 2 săptămâni, repetate în orice moment.
- asocierea frecventă de simptome episodice oculare, otice, faringiene, perturbarea alimentației, a somnului și a achizițiilor psihomotorii.
- istoric familial de alergie, riscul de RA fiind dublat de prezența RA la ambii părinți. Prezența factorilor de risc epigenetic.
- evoluția unor co-morbidități alergice (AA, DA,WR atopic); absența lor nu exclude RA.
- eozinofilie 400-600/mmc.; are semnificație înaltă la sugar.
- pozitivitatea, chiar de la valori mai mici (30-50 u/ml.) a IgE serice specifice; apar precoce IgE specifice pentru acarieni, alimente, iar pentru polen, după expunerea copilului la cel puțin 2 sezoane.
- testarea cutanată are rezultate variabile; negativitatea nu exclude alergia.

Răspunsurile sistemului imun apar progresiv după vârsta de 18 luni, exprimarea biologică a predispoziției atopice fiind mai ștearsă sub această vârstă.

Evoluția rinitei persistente/recurente la vârstă mică este puternic influențată de infecțiile virale. Infecțiile virale recidivante și/sau persistența virusului prelungesc evoluția rinitei și favorizează declanșarea alergiei la indivizi predispuși; inflamația virală și cea alergică au mediatori comuni care agravează evoluția RA și cresc riscul pentru AB (44).

Persistența virusurilor în mucoasa respiratorie este favorizată de inabilitate moștenită în eliminarea agentului patogen și de pre-existența inflamației alergice. Indivizii sunt mai susceptibili de re-infecție după fiecare episod de rinită. Pe de altă parte virusurile au un rol important în prelungirea simptomelor rinitei și asocierea WR (39). La copii fără RA, în infecțiile acute virale episodice multiplicarea virală în epiteliul respirator persistă 2 săptămâni, rar mai mult. La copii cu rinită prelungită/recurentă,

Scanned with OKEN Scanner

prin detecție moleculară, s-a dovedit că virusurile pot persista în epiteliul respirator 4 săptămâni, dincolo de vindecarea clinică aparentă a infecției (45).

Virusuri implicate în boli respiratorii recidivante sau cu evoluție prelungită, în ordinea frecvenței, sunt: rinovirusul uman, virusul respirator sincițial (A și B), metapneumovirus, influenzae (A și B), adenovirusuri, bocavirus uman, para-influenzae.

CO-MORBIDITĂȚI

Legătura anatomică și funcțională nas – ochi – sinusuri paranazale – nazofaringe – ureche medie – laringe – căi respiratorii inferioare explică prezența unor simptome asociate celor nazale prin răspuns alergic concomitent și/sau propagat din mucoasa nazală.

Rino-conjunctivita alergică (RCA)

Este rezultatul evoluției concomitente a inflamației alergice eozinofilice în mucoasa nazală și conjunctivală.

Clinic simptomele RA asociază „ochi roșu", lăcrimare și/sau prurit ocular. Această evoluție concomitentă poate fi sezonieră sau perenă, intermitentă sau persistentă, în diverse grade de severitate. Evoluția cronică este sugerată de prezența pliurilor Dennie's și a pliului transversal nazal, modificări provocate de prezența pruritului cronic.

RCA în țările europene are o frecvență procentuală evaluată de studiul ISAAC (faza I) între 6,4 (+0,10) și 7,3 (+0,22) la grupa de vârstă 6-7 ani și 10,5 (+0,28) și 14,5 (+0,02) la grupa de vârstă 13-14 ani.

Diagnosticul RCA, mai ales în evoluția cronică, este uneori dificil deoarece conjunctivita poate însoți RA locală sau alte forme de rinită.

Studiul markerilor alergiei din mucusul nazal și lacrimi și/sau testele de provocare sunt utile când există dubii de diagnostic (prezența simptomelor alergiei în absența istoricului familial sau a altor co-morbidități alergice și negativitatea testelor pentru identificarea patogeniei IgE.

Managementul RCA cuprinde controlul mediului și măsurile locale pentru îndepărtarea alergenului, tratament medicamentos pentru reducerea simptomelor acute supărătoare și tratament cronic de fond în funcție de evoluția și severitatea simptomelor nazale/oculare.

Tratamentul de scurtă durată a simptomelor acute cuprinde decongestionante topice tolerate atât nazal cât și ocular (fenilefrina, nafazolina, oximetazolina) asociat cu antihistaminice topice (azalastina, levocabastina). Tratamentul topic de urgență se adresează simptomelor dominante (nazale și/sau oculare), în cură scurtă. Decongestionantele pot provoca arsuri și/sau înțepături oculare.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea orală a antihistaminicelor este preferată deoarece se adresează concomitent inflamației nazale, oculare și altor localizări posibile ale alergiei.

Corticoterapia topică se aplică în lipsa de răspuns la măsurile imediate menționate. Se recomandă în cure cât mai scurte, adaptate severității și persistenței simptomelor alergice. În cele mai multe cazuri, după ameliorarea simptomelor acute, se preferă continuarea tratamentului cu antihistaminice din generația II administrate oral și stabilizatori mastocitari (vezi și Conjunctivita alergică).

Rino-sinuzita

Clasic, termenul de sinuzită a fost acordat manifestării unui proces infecțios în sinusuri. Academia Americană de Pediatrie (2013) a precizat că afectarea concomitentă, similară, a mucoasei nazale și sinuzale, în cadrul aceluiași proces inflamator, se definește ca rino-sinuzită (46).

Dezvoltarea postnatală a sinusurilor particularizează, pe etape de vârstă, clinic și etiologic, rino-sinuzita cronică (RSC). La naștere sunt prezente sinusurile maxilare și etmoidale (vizibile radiologic după vârsta de 1 an), sinusurile frontale și cel sfenoidal se pneumatizează în timp (vizibile radiologic între 7-15 ani.

Obstrucția orificiilor de drenaj ale sinusurilor în cavitatea nazală prin cauze anatomice și/sau procese patologice ale mucoasei (infecții, alergie, fibroză chistică, dischinezie ciliară), constituie baza patogenetică a sinuzitei. RSC la copil are o incidență mare la vârste mici; se asociază cu infecțiile virale ale căilor aeriene superioare, urmate sau nu de suprainfecție bacteriană.

Inflamația alergică a mucoasei respiratorii este un factor de risc important pentru RSC, mai ales la copii. Studiile privind imuno-patogeneza (mai puține la copil față de adult) au evidențiat intervenția sensibilizării la aero-alergeni, asocierea frecventă a RSC cu RA și AB, trăsături imuno-histo-chimice comune ale inflamației în sinuzită și RA ca și răspuns asemănător la probe de provocare cu alergen specific (47).

Infiltratul inflamator în RSC alergică, bogat celularizat, este dominat de LTh2 și Eo; la copii numărul de Eo, mastocite și LT este mai mare decât la probele recoltate de la martori (48). La copilul mic în RSC infiltratul inflamator este mai bogat în LT citotoxice, LB, monocite, macrofage, atât intra-epitelial cât și în submucoasă; comparativ cu histopatologia adultului sunt mai puține Eo, membrana bazală este mai puțin îngroșată, leziunile epiteliale și ale glandelor mucoase mai reduse. Prezența bacteriilor se însoțește de creșterea numărului de neutrofile în submucoasă (49).

RSC complică RA îmbogățind tabloul clinic cu simptome majore specifice, rinoree muco-purulentă anterioară și posterioară și obstrucție nazală,

Scanned with OKEN Scanner

asociind (cu frecvență variabilă) dureri faciale spontane sau provocate de palparea facială, dureri dentare, cefalee, hipo-osmie, tuse cronică, inapetență, halitoza. Evoluția unui AB concomitent se agravează prin exacerbări severe și frecvente, reducerea sau pierderea controlului bolii sub tratament specific. Simptomele RSC pe fond alergic sunt persistente și rebele la tratamentele obișnuite aplicate „răcelilor".

La copil inflamația cronică alergică a mucoasei nazale favorizează, frecvent, hipertrofia țesutului limfoid provocând mărirea de volum a vegetațiilor adenoide și a amigdalelor, care agravează tabloul clinic prin sindromul apnee – hipopnee în somn. Vegetațiile adenoide se acoperă cu un biofilm microbian, rezervor de bacterii rezistente la antibioticele uzuale.

Diagnosticul RSC pe fond alergic se precizează prin existența unei simptomatologii anterioare tipice rinitei alergice, trăsăturile clinice menționate, examen endoscopic, radiografia sinusurilor feței, examen citologic și microbiologic în spută/secreții nazale. Computer-tomografia sinusurilor se recomandă numai în prezența complicațiilor, în evoluția severă, în lipsa de răspuns la tratament sau dacă există o simptomatologie unilaterală (35).

La copil intervenția frecventă a infecțiilor virale și a suprainfecțiilor bacteriene creează dificultăți în recunoașterea alergiei. Diagnosticul este facilitat de asocierea conjunctivitei, otitei, de agravarea unui AB pre-existent și de agravările sezoniere ale rino-adenoiditei. În țesutul adenoidian a fost dovedită existența IgE specifice față de alergeni și/sau față de antigeni stafilococici, chiar și în absența IgE specifice serice și/sau testare cutanată alergologică pozitivă (50).

Evoluția RSC poate fi acută cu o durată a simptomelor de 10-30 zile urmată de remisiune totală, subacută când durează 90-120 zile și cronică când durata este mai mare de 120 zile.

Evoluția sub tratament împarte RSC în responsive, refractare și recurente (răspund la tratament dar prezintă recăderi). Se încadrează ca recurente când evoluează cu 3 sau mai multe episoade în 6 luni și 4 sau mai multe episoade acute într-un an.

Persistența sub tratament a simptomelor unei RSC mai mult de 2 săptămâni sau evoluția cu recurențe impune explorarea unei inflamații alergice subiacente. Frecvența alergiei într-un lot de copii cu RSC recurentă a fost evaluată la 29,9% (18,5% mono-sensibilizați și 11,4% poli-sensibilizați)(Leo G. 2007 citat de 51).

Tratamentul RSC se adresează infecției, inflamației, alergiei și, în cazul unei obstrucții anatomice evidente (hipertrofie majoră a vegetațiilor adenoide sau deviație de sept), tratament chirurgical. Antibioterapia durabilă (14 zile sau mai mult) dirijată de antibiogramă este o măsură ideală. În

Scanned with OKEN Scanner

practică, frecvent, investigația microbiologică este negativă din diverse motive, impunând alegerea unui antibiotic cu spectru larg (mai eficient în administrare intravenoasă). Se asociază mucolitice, corticosteroizi intranazal (CSIN) (la nevoie cură scurtă de cortizon oral), AH oral, irigație salină. După tratamentul episodului acut se aplică tratament pentru controlul alergiei.

Otita medie (OM)

Inflamația urechii medii cu evoluție acută, de scurtă durată (otita medie acută) însoțește frecvent infecții acute virale (37%) ale tractului respirator, cu incidență maximă sub vârsta de 3 ani.

Poate evolua ca OM recurentă, 3 episoade acute/6 luni sau 4 episoade acute/1 an, sau ca otită medie persistentă cu exsudat care se remite treptat în interval de 3 luni. Cronicizarea este definită de o evoluție mai mare de 12 luni (52).

Obstrucția trompei lui Eustachio prin inflamație (infecțioasă și/sau alergică), hipertrofia vegetațiilor adenoide, tumori nazo-faringiene sau obstrucții funcționale, sunt factori de risc majori pentru otita medie. Se asociază activarea celulelor și eliberarea mediatorilor pro-inflamatori din mucoasa urechii medii și a mediatorilor aduși din focarele din vecinătatea urechii medii.

Numeroși factori de risc din mediu (infecții virale, fum de țigară, poluanți, ignoranță, sărăcie) și factori ai gazdei (prematuritate, alimentație artificială la biberon în poziție culcat, RA, deficite imune, anomalii anatomice, disfuncție ciliară) favorizează apariția otitei medii.

Sub vârsta de 3 ani relația otitei acute sau a otitei medii cu exsudat și alergia nu a fost încă ferm demonstrată; a fost sugerată o legătură cauzală între otita medie recurentă și alergia la proteinele laptelui mde vacă (53). Coexistența otită medie – alergie este mai frecventă în jurul vârstei de 6 ani; prezența otitei are valoare predictivă pentru apariția ulterioară a altor manifestări alergice la copiii predispuși.

La oricare etapă de vârstă a copilului în asocierea OM-RA este importantă departajarea cauzelor rinitei: infecțioasă, alergică sau mixtă. Prezența simptomelor caracteristice RA, asociată cu riscuri de alergie și/sau evoluția concomitentă a unor manifestări alergice, amplifică necesarul de investigații și impune o abordare terapeutică complexă, individualizată. Este frecventă asocierea otitei medii cu exsudat care evoluează fără durere, producând scăderea auzului după un interval de 3 luni (54). În RA persistentă asocierea OM cu exsudat este depistată clinic tardiv prin tulburările de limbaj și achiziții verbale produse de hipoacuzie.

Tratamentul susținut al RA persistente (reducerea expunerii la alergeni, CSIN, AH, MoNa, imunoterapie în funcție de vârstă) se completează cu tratament chirurgical. Se practică inserția unui tub trans-timpanic obținând o

Scanned with OKEN Scanner

timpanostomă pentru asigurarea ventilației, corectarea presiunilor și drenajul urechii medii. Tratamentul chirurgical al OM cu exsudat este indicat în eșecul tratamentului medical, evoluția otitei cu recurențe (3-4 episoade în ultimele 6 luni), persistența mai mult de 6 luni și/sau pierderea auzului (52).

La vârstă mică interferența frecventă a infecțiilor virale, urmată de suprainfecții bacteriene (aproximativ 70% cazuri) creează particularități în tabloul clinico-evolutiv al OM făcând necesară antibioterapia asociată cu tratamentul susținut specific al alergiei nazale. remisiunea lentă a OM cu exsudat și recuperarea lentă a hipoacuziei impun reexaminări și audiometrie repetată.

Astmul bronșic (AB)

Unitatea căilor respiratorii (nas-bronhii), în condiții normale și patologice, se realizează prin:

- reflex nazo-bronhial (trigeminal); inhalarea de aer rece se însoțește de scăderea FEV1 atât la normali cât și în AB (alergic sau non-alergic).
- asemănări structurale și funcționale ale mucoasei din cele două segmente.
- similitudini ale răspunsului alergic privind: celularitatea infiltratului inflamator, prezența mediatorilor inflamației alergice, a moleculelor de aderiune etc.
- accesul mediatorilor pro-inflamatori în ambele segmente prin aspirarea secrețiilor nazo-sinuzale și/sau pe cale circulatorie.
- existența unei inflamații minime, asimptomatice, în segmentul aparent neafectat (nas sau bronhii) atunci când alergia este simptomatică în celălalt segment.
- răspunsul alergic asemănător al mucoasei nazale și bronhiale la triggeri comuni.
- în rinita alergică citokinele pro-inflamatorii din mucoasa inflamată influențează precursorii medulari ai celulelor prezentatoare de antigen amplificându-le expresia receptorilor FcεRI. Aceste celule vor disemina și amplifica răspunsul alergic în căile respiratorii inferioare provocând sau agravând astmul bronșic (25,55).

Există diferențe în mecanismul obstrucției: la nivel nazal intervine angajarea vaselor de capacitanță și edemul, la nivel bronșic se produce îngustarea lumenului (spasm și inflamație). Astfel, corectarea terapeutică în criza alergică impune asocierea bronhodilatatoare – decongestionante – cortizon (topic, sistemic).

Frecvența asocierii inflamației alergice a celor două segmente ale căilor respiratorii (superior și inferior) este sugestivă: 19-38% în loturi de bolnavi cu RA prezintă și AB, 50-85% din bolnavi diagnosticați cu AB aveau asociată

Scanned with OKEN Scanner

RA. Mai mult, legătura nas – bronhii este dovedită de evoluția concomitentă a AB cu rinită non-alergică (10% cazuri). Respirația bucală (aer nefiltrat și necondiționat), provocată de obstrucția nazală, poate exacerba orice boală pulmonară subiacentă; la astmatici combaterea obstrucției nazale scade simptomatologia nocturnă (date sistematizate de Ryan M.W. 2008 citat de 55).

Riscul asocierii RA–AB a fost raportat la 100% în alergia la polen, 95% la acarieni și 89% la alergeni de origine animală (56).

Istoria naturală a asocierii RA cu AB este individualizată. RA poate preceda AB (majoritatea cazurilor) sau se poate înscrie ulterior în tabloul clinic al unui AB; completează „marșul alergic" la sugar și copilul mic (după expunerea la 2 sezoane de polenuri).

RA a fost poziționată de Bousquet J. în anul 2002 ca factor de risc independent pentru apariția AB (57). Pre-existența RA (descoperită anamnestic) într-un lot semnificativ de copii (8 țări din Europa și Asia) diagnosticați cu AB, a avut o frecvență de 76% (58).

Întregirea tabloului de sindrom inflamator al căilor respiratorii este influențată de statusul atopic al pacientului, vârsta mică la debutul atopiei, severitatea simptomelor. Prezența rinitei, alergică sau non-alergică, triplează riscul de astm bronșic sau de hiper-reactivitate bronșică (tuse cronică la copil mare și adult).

Studiul frecvenței bolilor alergice la vârsta de 7 ani, la copii cu RA-AB, efectuat în municipiul Cluj-Napoca a depistat anamnestic preexistența RA la 61% cazuri și asocierea ulterioară la 34% (4).

Recunoașterea legăturilor dintre inflamația căilor aeriene superioare și inferioare a generat sugestii pentru un diagnostic comun: „sindrom de alergie respiratorie cronică, sindrom inflamator alergic al căilor respiratorii", „rino-bronșită alergică" (59).

RA agravează evoluția AB și crește rezistența la tratament, mărind riscul de exacerbări severe; agravează răspunsul la alergeni care acționează concomitent cu infecțiile virale (frecvent la preșcolari). AB la copiii cu RA/RSC alergică este dificil de controlat sub tratamentul comun; diagnosticul și tratamentul precoce al RA ameliorează controlul AB.

Scurgerile nazale posterioare provocate de evoluția unei rinite sau rino-sinuzite asociind sau nu hipertrofia vegetațiilor adenoide, provoacă tuse care poate fi confundată cu tusea ca variantă a astmului.

Tratamentul precoce specific RA (inclusiv imunoterapia specifică) poate preveni apariția AB într-un procent semnificativ de cazuri (60).

Inflamația alergică care cuprinde mucoasa nazală și bronșică are relee patogenetice încă nedescifrate, conturând un fenotip cu particularități clinico-

Scanned with OKEN Scanner

evolutive și răspunsuri diferite la tratamentul comun aplicat concomitent celor două forme de manifestare clinică a alergiei.

TRATAMENT

Managementul rinitei alergice are ca scop: controlul simptomelor, îmbunătățirea calității vieții bolnavului, prevenirea complicațiilor (sinuzita, otita medie, astmul bronșic), agravarea evoluției și rezistenței la tratament a astmului bronșic pre-existent.

Componentele tratamentului specific: controlul mediului pentru înlăturarea/reducerea alergenilor, farmacoterapia, imunoterapia specifică, educația terapeutică.

Factori care influențează decizia terapeutică individualizată (61):

- vârsta bolnavului.
- frecvența, severitatea și predominanța unor simptome (obstrucție, rinoree, strănut), influența asupra calității vieții copilului/familiei.
- expunerile la alergeni (sezonieri sau pereni).
- prezența co-morbidităților alergice și/sau non-alergice.
- răspunsurile la tratamentele anterioare (corecte sau nu).
- preferințele copilului/familiei, aderența la tratament.
- stilul de viață, nivelul socio-economic și intelectual al familiei.
- evitarea polipragmaziei.

Stabilirea scorului de severitate a simptomelor (1):

- *RA severă*:
  = salve de strănut paroxistic ≥ 21 ori/zi.
  = rinoree ≥ 21 episoade de suflat nasul.
  = obstrucție nazală completă permanentă (24 ore).
  = afectare permanentă severă a vieții zilnice.
- *RA moderată/severă*:
  = salve de strănut paroxistic de 11 → 20 ori.
  = rinoree 11 → 20 manevre de suflat nasul.
  = obstrucția nasului în mai multe episoade (respirație bucală).
  = afectarea vieții zilnice.
- *RA moderată/ușoară*:
  = salve de strănut 10 → 6.
  = rinoree cu 10 → 6 episoade de suflat nasul.
  = obstrucția nasului episodică, determină respirație bucală.
  = afectare moderată a vieții zilnice.
- *RA ușoară*:
  = strănut 5 → 1 episoade/zi.

Scanned with OKEN Scanner

= rinoree 5 → 1 episoade de suflat nasul.
= afectare redusă/absentă a vieții zilnice.

Disocierea severității fiecărui simptom este necesară. De exemplu blocajul nazal ușor, moderat sau sever poate fi asociat cu strănut paroxistic și/sau rinoree de severitate variabilă. Se obțin astfel repere care nuanțează alegerea, dozele și durata tratamentului decongestionant.

Evaluarea calității vieții bolnavului pe baza unui chestionar confidențial care vine în sprijinul încadrării RA în forma clinică, treapta de severitate și, în același timp, crește aderența la planul terapeutic printr-o mai bună cunoaștere a bolii (62). Acest chestionar cuprinde evaluarea severității simptomelor nazale și oculare din ultimele 1-2 săptămâni, scăderea capacității de concentrare și de participare la diverse activități, pierderi de memorie, limitarea participării la sport, plimbări, petreceri, vizitarea prietenilor sau rudelor, evitarea contactelor telefonice și a conversațiilor, insomnii. Prezența unor modificări psihologice și de reactivitate: oboseală de diverse grade, frustrare, depresie, nefericire. Chestionarul este asemănător cu cel aplicat în rinoconjunctivite și astmul bronșic.

Reducerea/eliminarea expunerii la alergeni și factori iritativi prin controlul mediului interior(locuință) și exterior. Este o măsură benefică atât pentru RA cât și pentru co-morbiditățile alergice. Realizarea este dificilă deoarece măsurile solicitate sunt laborioase, necesită anumite condiții de viață, copilul nu petrece toată ziua în aceleași condiții, cooperarea lui se obține greu etc. (vezi capitolul Posibilități și limite în profilaxia alergiei).

Farmacoterapia este orientată de prezența și severitatea (dominanța) simptomelor. Strănutul, rinoreea, pruritul, conjunctivita, erupțiile alergice răspund la tratament cu antihistaminice generația II, stabilizatori mastocitari; în formele moderat/severe se asociază corticosteroizi intra-nazali (CSIN). Obstrucția nazală persistentă este combătută de decongestionante (pe termen scurt), corticosteroizi intra-nazali, anti-receptori ai leucotrienelor (MoNa); antihistaminicele au efect redus. Combinația de medicamente va fi individualizată deoarece ambele forme de RA (intermitentă sau persistentă) pot avea o severitate variabilă a diverselor simptome nazale.

Antihistaminicele (AH) din generația II și III blochează preferențial receptori H1 periferici (penetrare minimă în SNC), au efecte minime anticolinergice și anti-serotoninergice și ca blocante ale activității alfa-adrenergice.

AH orale reduc strănutul, pruritul, rinoreea și congestia oculară, dar au efecte reduse asupra congestiei nazale. tipul și doza medicamentului antihistaminic este adaptat grupei de vârstă (vezi Tratamentul farmacologic și imunoterapia specifică în bolile alergice).

Scanned with OKEN Scanner

Sunt recomandate profilactic cu 2-5 ore înainte de expunerea la alergen, la începutul tratamentului în toate formele clinico-evolutive de RA și ca tratament cronic în rinitele persistente (modulat de evoluție)(6).

Efectul favorabil al unui singur antihistaminic generația II în RA perenă se obține după aproximativ 2 săptămâni de tratament; este mai prompt în RA intermitentă.

AH nazale (azelastina, olopatadina) reduc strănutul, pruritul, congestia nazală și scurgerile pe peretele posterior faringian. Sunt recomandate ca primă linie de tratament în RA intermitentă (toate formele de severitate) și în forma ușoară a RA persistentă; sunt mai puțin eficiente decât corticosteroizii intranazali (CSIN).

Acționează în câteva minute (15 minute azelastina, 30 minute olopatadina), pot fi administrate la nevoie dar excesul produce modificarea gustului (gust amar), tremurături, oboseală, somnolență.

Azelastina (soluție apoasă 0,1%) recomandată peste vârsta de 12 ani (2 inhalații nazale/zi), poate fi recomandată ca medicament de primă linie în tratamentul rinitei sezoniere (asociată temporar în forma severă cu CSIN) și în RA persistentă ușoară. În RA perenă formă medie/severă azelastina intranazal se poate recomanda ca tratament adițional în lipsa de răspuns la CSIN.

Combinațiile antihistaminicelor nazale cu CSIN sau cu decongestionante (de exemplu fexofenadină + pseudo-efedrină oral) sunt rezervate pentru tratamentul blocajului nazal moderat/sever din RA sezonieră sau perenă. Combinația cetirizină + pseudo-efedrină ± CSI combate obstrucția nazală, rinoreea, strănutul, pruritul nazal, ocular, orofaringian, lăcrimarea și tusea (6).

Efectele adverse ale AH generația II: perturbări hepatice, gastrointestinale, insomnie, miocardopatie (severitatea și tipul efectelor adverse sunt caracteristice fiecărui tip de AH). Schmitt J. și col. 2018 semnalează posibilitatea apariției unor simptome ale sindromului ADHD (deficit de atenție/hiperactivitate) asociat cu istoricul îndelungat al tratamentelor cu antihistaminice (analiză referitoare la tratamentul DA)(63).

Decongestionantele topice nazale sunt vasoconstrictoare prin efect alfa-simpaticomimetic. Reduc obstrucția nazală prin vasoconstricție, consecință a activării receptorilor adrenergici (alfa 1 și alfa 2) ai vaselor nazale de capacitanță.

- Vasoconstrictorul oral – pseudoefedrina (catecolamină) este disponibil în combinație cu AH (desloratadină, loratadină). Efectul vasoconstrictor se instalează după 30 minute și se menține 24 ore.
- Vasoconstrictoare topice (picături, spray): fenilefrina (catecolamină) și xilometazolina, oximetazolina (derivați de imidazol). Acționează prin vasoconstricție rapidă, în 5-10 minute, cu o persistență a efectului de 8-10 ore.

Scanned with OKEN Scanner

- xilometazolina sol.0,05%, picături nazale, este indicată la sugar (peste 6 luni) și copilul mic; soluția 0,1% spray nazal la copii peste vârsta de 6 ani

- fenilefrina (2,5 mg./ml.) asociată cu maleat de dimetinden (0,25 mg./ml.), picături nazale indicate peste vârsta de 1 an.

Toleranța pentru vasoconstrictoarele topice este limitată; folosite mai mult de 3-5 zile (de 3 ori/zi) produc recăderea obstrucției nazale, dependență și rinită medicamentoasă (64,65).

Decongestionantele orale au efecte adverse asupra sistemului nervos (nervozitate, insomnie, iritabilitate, cefalee), sistemului cardiovascular (tahicardie, tulburări de ritm), cresc presiunea intra-oculară și agravează obstrucția urinară (12).

Utilizarea decongestionantelor nazale sub vârsta de 2 ani impune prudență deoarece pot produce convulsii. Se asociază alte măsuri: instilații nazale cu ser fiziologic, umidifierea aerului, aspirarea blândă a secrețiilor nazale, poziționare anti-reflux. Sunt contraindicate decongestionante orale, ipratropium bromide, cromone, CSIN, AH nazale.

Corticoterapia rinitei alergice

Corticosteroizi intranazali (Tabel I).

Tabel I. CSIN recomandate frecvent la copil (Tran N.P. citat de 12)

	Vârsta (ani)	Doza (µg/zi)
Beclometazonă	≥ 6	168-336
Budesonid	6-11	64-128
	≥ 12	64-256
Ciclesonid	≥ 6	200
Flunisolid	6-14	100-200
	≥ 14	200-400
Fluticazona furoat	2-11	55
	≥ 12	110
Fluticazona propionat	≥ 4	100-200
Mometazona furoat	2-11	100
	≥ 12	100-200
Triamcinolon acetonid	6-11	110
	≥ 12	110-220

Dozele, ritmul administrărilor și durata tratamentului sunt dirijate de forma clinică (rinită alergică intermitentă, persistentă), treapta de severitate,

Scanned with OKEN Scanner

vârsta bolnavului. CSIN au efecte locale puternice la concentrații mici, absorbție redusă, efecte sistemice reduse; cantitatea înghițită după pulverizarea nazală este foarte mică, astfel efectele sistemice sunt reduse.

CSIN reduc pruritul, strănutul, rinoreea și congestia nazală (obstrucția) prin mecanism multiplu: vasoconstricție, reducerea/supresia producerii de citokine, inhibiția influxului de celule inflamatorii. Efectul benefic apare în 1-3 zile și este durabil. Sunt recomandați ca tratament de primă linie în RA moderată/severă, în formele clinice (sezonieră sau perenă) cu simptome frecvente, în RA persistentă cu obstrucție nazală severă.

Efectele secundare nedorite constau în uscăciunea și iritația mucoasei nazale (5-10% cazuri) și epistaxis ușor (5% cazuri), foarte rar perforația septului nazal dacă tratamentul a fost îndelungat și puful administrat nu a fost orientat corect, direcționându-l către ureche. Preventiv se administrează nazal o soluție salină înainte de CSIN. La nevoie se schimbă preparatul cortizonic topic spray cu preparatele cortizonice destinate aerosolilor (66). Nu a fost dovedită existența complicațiilor sistemice ale CSIN.

Preparate topice combinate - exemplificare: fluticazonă propionat asociată cu azelastina hydroclorid recomandat peste vârsta de 12 ani. Reduce eficient cele patru simptome majore ale RA. Pot apare efectele secundare adverse ale celor două medicamente combinate (67).

Corticoterapia orală este rezervată cazurilor severe care asociază simptome laringiene și faringiene necontrolate de CSIN. Se recomandă prednisolon în cure de 4-7 zile. Respectarea tuturor componentelor managementului RA stă la baza evitării administrării orale de cortizon; curele orale repetate se însoțesc de complicațiile sistemice ale cortizonului.

Cromonele reduc capacitatea de degranulare a mastocitelor (efect stabilizator).

Medicamentele recomandate, cromoglicatul disodic și nedocromilul sodic, administrate topic (picături sau spray), reduc pruritul, rinoreea și strănutul; au influență redusă asupra obstrucției nazale. au o durată scurtă de acțiune, sunt bine tolerate, efectele secundare sunt reduse, dar ritmul frecvent de administrare zilnică (de 4 ori) scade complianța pacienților.

Cromonele sunt recomandate ca profilaxie înaintea expunerii la alergen și ca tratament în RA ușoare, medii, dar au efecte mai reduse decât cele ale antihistaminicelor și CSIN. Efectul benefic este mai vizibil în tratamentul conjunctivitei alergice asociate RA (68).

Antagoniști ai leucotrienelor

Medicamentul recomandat la copii, montelukast sodium, acționează prin reducerea dilatației și permeabilității vasculare ameliorând obstrucția

Scanned with OKEN Scanner

nazală și rinoreea, scăderea recrutării eozinofilelor. Este recomandat ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente la bolnavii care sunt noncomplianți sau nu răspund la CSIN. În asocierea RA-AB având aceleași efecte și asupra inflamației din căile respiratorii inferioare, ameliorează simptomatologia celor două boli.

Efectul terapeutic apare la 7-8 zile de la startul tratamentului și este maxim la 4 săptămâni; durata tratamentului depinde de forma clinică de boală. Efectele adverse sunt rare și constau în cefalee, insomnie și agitație nocturnă, dureri epigastrice.

Tratamentul asociat cu cetirizină, administrat cu 6 săptămâni înaintea sezonului de polenizare, are un efect profilactic semnificativ (69).

Anticolinergice

Ipratroprium bromide soluție 0,03%-0,06% acționează prin blocarea receptorilor muscarinici ai terminațiunilor nervoase parasimpatice de la nivelul glandelor mucoasei nazale, reducând durata și intensitatea rinoreei. Nu influențează obstrucția nazală și strănutul. Este recomandat începând cu vârsta de 2 ani la copiii cu rinoree abundentă, persistentă sub tratament cu CSIN și/sau antihistaminice, în RA și non-alergice în rinoreea gustativă sau cea provocată de expunerea la frig (33).

Asocierea anticolinergic+antihistaminic și/sau CSIN dă rezultate mai bune decât monoterapia cu cromone (70). Efectele adverse (raportate variabil) constau în iritația mucoasei, uscăciune, cruste, epistaxis.

Anticorpi monoclonali anti-IgE - omalizumab

Tratamentul cu omalizumab este recomandat la bolnavii cu RA și AB cu evoluție moderată sau severă necontrolată de tratamentul comun (Vignola A.M. 2004 citat de 35)(71). Omalizumab se administrează injectabil subcutanat la copii mai mari de 6 ani; riscul unei reacții anafilactice la injectare impune administrarea în unități dotate pentru intervenția în urgență. La bolnavii polisensibilizați omalizumab precede și însoțește imunoterapia specifică pentru a reduce riscul de anafilaxie (72).

Soluții saline hipertone

Administrate sub formă pulverizată (spray) acționează prin toaletă mecanică, corectează clearance-ul muco-ciliar prin ameliorarea calităților rheologice ale mucusului, evacuează alergeni și mediatori ai inflamației (histamină, leucotriene), reduc edemul mucoasei nazale.

Scanned with OKEN Scanner

Orientări în alegerea medicamentelor în funcție de intermitența sau persistența și severitatea simptomelor (Tabel II)

Tabel II. Nivelul de impact al medicamentelor specifice RA (12)

Efectul medicamentelor asupra simptomelor					
	strănut	rinoree	obstrucție nazală	prurit nazal	simptome oculare
H1-antihistaminice					
oral	++	++	+	+++	++
intranazal	++	++	+	++	0
intraocular	0	0	0	0	+++
Corticosteroizi					
intranazal	+++	+++	+++	++	++
Cromone					
intranazal	+	+	+	+	0
intraocular	0	0	0	0	++
Decongestionante					
intranazal	0	0	++++	0	0
oral	0	0	+	0	0
Anti-cholinergice	0	++	0	0	0
Anti-leukotriene	0	+	++	0	++

• RA cu simptome intermitente ușoare beneficiază de monoterapie sau de combinații:

- antihistaminice generația II per os (p.o.) sau antihistaminice intra nazal
- decongestionante pe durată scurtă în funcție de nivelul de gravitate al obstrucției
- și/sau antagonist de leucotriene, stabilizator mastocitar
- la începutul tratamentului poate fi necesară administrarea de CSIN timp de 2 săptămâni

• RA cu simptome intermitente moderate/severe și RA cu simptome persistente beneficiază de tratament farmacologic în funcție de vârsta bolnavului, rezultatul tratamentelor anterioare, scorul simptomelor:

- antihistaminice oral sau intranazal
- decongestionante (durată limitată, sub 10 zile)
- CSIN
- antagoniști de leucotriene
- cromone

Scanned with OKEN Scanner

La evaluarea evoluției după două săptămâni de tratament se poate constata:

- ameliorarea simptomelor; tratamentul va continua peste 4 săptămâni
- eșec; se aplică terapie combinată în funcție de severitatea și dominanța unor simptome (rinoree, prurit, strănut și/sau obstrucție nazală)

Tratamentul RA prin sensibilizare la polenuri debutează prin măsuri profilactice cu 2 săptămâni înaintea sezonului simptomatic administrând antihistaminice din generația II și/sau cromone. Apariția și severitatea simptomelor este determinată de dispersia polenului alergizant. Tratamentul curativ se adaptează treptei de severitate și simptomelor dominante. În cazurile cu obstrucție nazală severă și simptome faringiene/laringiene, se administrează concomitent vasoconstrictoare topice, corticoterapie orală 4-7 zile și antihistaminice. În funcție de evoluție se continuă corticoterapia pe cale nazală (1,12).

În *RA perenă* tratamentul cu CSIN se introduce în toate treptele de severitate. În forma ușoară și moderată se asociază cu antihistaminice de generația II sau stabilizatori mastocitari. În forma severă se aplică tratamentul combinat cu CSIN + antihistaminice (AH) de generația II + antileucotriene + vasoconstrictor. Administrarea vasoconsrictoarelor nazale se limitează la 1-2 săptămâni la începutul tratamentului. Ulterior, vasoconstrictoarele se aplică în cure scurte (3-4 zile) în exacerbări. La copil (frecvent preșcolar) persistența obstrucției nazale mai mult de 3-4 săptămâni sub tratament combinat, poate fi consecința HVA impunând adenoidectomia.

Particularități în evoluție:

- RA persistentă (perenă) prin poli-sensibilizare se poate complica cu exacerbări sezoniere
- RA intermitentă poate prezenta simptome perene prin prelungirea sezonului polenului incriminat (ca efect al încălzirii globale) sau dobândește o nouă sensibilizare la un alergen peren.

Imunoterapia specifică (ITS)

Toate cazurile de RA intermitentă cu evoluție moderat/severă și toate treptele de severitate ale RA persistentă, asociate sau nu cu RCA/alte manifestări alergice, pot beneficia de ITS.

Ameliorează concomitent RA, AB și conjunctivita alergică; poate preveni asocierea AB și reduce riscul sensibilizărilor la noi alergeni.

Indicațiile generale ale ITS în RA ± RCA (73):

• Simptome sugestive pentru alergia nazală ± alte co-morbidități alergice asociate.

Scanned with OKEN Scanner

• Dovezi ale sensibilizării IgE obținute prin metode curente (test cutanat pozitiv, nivel crescut al IgE serice specifice, prin markeri imunochimici în secreții și prin probe de provocare.

• Simptome de gravitate moderată/severă care nu răspund la tratamentul comun și interferă cu activitatea zilnică și/sau perturbă somnul.

• ITS în fenotipurile cu simptome ușoare/moderate este benefică și se aplică facultativ, la solicitarea informată a familiei/bolnavului.

S-au acumulat dovezi (majoritatea obținute în studii pe loturi de adulți) care susțin eficacitatea ITS pe cale subcutanată în formele moderat/severe ale RA ± RCA persistente.

În fenotipurile sezoniere ITS pe cale sublinguală se introduce cu 4 luni înainte de începutul sezonului polenului sensibilizant, continuând minimum 2 luni. În cazul alergiei la acarieni, afectarea perenă impune ITS îndelungată, minimum 3 ani, fiind preferată calea sublinguală.

Eficacitatea ITS crește prin tratamente adiționale diverse: agoniști TLR4, TLR9, anticorpi anti-IgE, alergeni recombinați etc.

La copii are efecte benefice mai ales în RA asociată cu AB; sunt necesare mai multe studii clinice efectuate la copii de diverse vârste (vezi capitolul Imunoterapia specifică). Efectul terapeutic se menține câțiva ani după întreruperea imunoterapiei specifice. ITS reduce costul pe termen lung al bolii alergice.

ITS va fi recomandată și efectuată de medicul specialist alergolog, la copii peste vârsta de 5 ani (după unii autori după 4 ani). În asocierea RA – AB este indicată numai la cazurile bine controlate și în afara exacerbărilor.

Educația terapeutică

Ca în orice boală cronică educația terapeutică se desfășoară în mod continuu (la fiecare întâlnire cu bolnavul) în condițiile unui parteneriat real medic-copil-familie. Se oferă informații privind cauzele RA, mecanisme de producere a bolii, simptomele caracteristice, potențialul evolutiv, investigațiile necesare și componentele tratamentului preventiv-curativ (ansamblul de măsuri non-medicamentoase și medicamentoase, riscurile polipragmaziei, scopul și tehnica ITS etc.).

Informațiile scrise cuprind planul corect de tratament și programarea re-evaluărilor. La fiecare întâlnire cu bolnavul, desfășurată în climat de prietenie și înțelegere, trebuie obținute informații clare în legătură cu evoluția simptomelor, respectarea măsurilor de reducere a expunerii la alergen, respectarea tratamentului recomandat, apariția unor reacții adverse medicamentoase, apariția unor complicații și boli asociate. Aplicarea chestionarului privind calitatea vieții contribuie la evaluarea corectă a evoluției cazului.

Scanned with OKEN Scanner

Părinții, instruiți cum să completeze un jurnal al evoluției simptomelor, devin aderenți la tratament și contribuie la evoluția favorabilă a bolii.

Practic, pașii terapeutici sunt orientați de formele clinice evolutive și de treptele de severitate (74):

• În toate formele de severitate se recomandă:
- reducerea/evitarea expunerii la alergeni
- decongestionante intranazale (sub 10 zile) sau orale
- antihistaminice topice sau orale

• În RA intermitentă ușoară și intermitentă moderat/severă se asociază antileucotriene și/sau cromone.

• În RA intermitentă moderat/severă și în formele persistente (ușoară, severă) se suplimentează CSIN monoterapie sau asociați (de exemplu cu azelastină) și imunoterapie specifică.

ITS, recomandată și supravegheată de alergolog, este singura metodă terapeutică modificatoare de boală capabilă să amelioreze pe termen lung simptomele nazale și să reducă frecvența asocierii astmului bronșic.

Recunoașterea și tratamentul precoce al RA ameliorează semnificativ calitatea vieții bolnavului/familiei, reduce riscul asocierii astmului bronșic și al exacerbărilor la astmatici (74); 10-30% cazuri de RA la copii intră în remisiune (29). Manifestările alergice nazale în contextul unei multimorbidități alergice se reduc atât sub tratament nazal specific (evitând excesul de corticosteroizi), cât și sub medicamentele adresate anticorpilor, citokinelor, celulelor partenere în inflamația alergică, recomandate în funcție de manifestările sistemice.

BIBLIOGRAFIE

1. Okubo K., Kurono Y., Ichimura K. et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis. Allergology International 2017,66:205-219.
2. Worldwide variation in prevalence of symptomps of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Alergies in Childhood (ISAAC) steering committee. Lancet 1998,351:1225-1232.
3. Sibbald B. Epidemiology of allergic rhinitis. In: MLB Ed.Epidemiology of clinical allergy. Monographs in allergy. Basel:Karger;1993:61-69.
4. Nanulescu M., Dumitrașcu D., Popa M. et al. Studiu epidemiologic asupra astmului, rinitei alergice și eczemei la copiii de 7 ani din municipiul Cluj. Revista Română de Pediatrie 2000,1:96-103.

Scanned with OKEN Scanner

5. Nanulescu M., Cherecheș-Panta P., Dumitrașcu D. et al. Epidemiological survey 6 years: increase prevalence of asthma and other allergic disease in school children of 13-14 years in Cluj-Napoca, Romania (ISAAC study). Proceedings of the American Thoracic Society 2005, May 20-25.
6. Gentile D.A., Bartholow A., Valovirata E. et al. Current and future directions in pediatric allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2013,1:214-226.
7. Steeland B., Farre R., Wawrzihiak P. et al. Impared barrier function in patients with house dust mite induced allergic rhinitis is accompanied by decrease occludin and zonula occludens-1 expression. J Allergy Clin Immunol 2016,137:1043-1053.
8. Chen Y., Wang H., Wong G.W.K. et al. Allergen sensitization affected the change trend of prevalence of symptoms of rhinitis coexisting with wheese among adolescents in Guangzhou city from 1994 to 2009. Pediatr Allergy and Immunol 2017,28:340-347.
9. Neclerio R.M. Alergic rhinitis. N Engl J Med 1991,325:860-869.
10. Lebel B., Bousquet J., Morel A. et al. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretion during nasal change with grass-polen grains. J Allergy Clin Immunol 1988,82:869-877.
11. Barnes P.J. Pathophysiology of allergic inflammation. Immunol Rev 2011, 242:31-50.
12. Gentile D.A., Pleskovic N., Bartholow A., Skoner D.P. Allergic rhinitis. In Pediatric Allergy. Principles and practice. 2016:210-218.
13. Okubo K., Okuda M. Time-course in nasal airway resistance after house dust antigen challenge: with special reference to late phase response. Allergol Int 1998,47:225-232.
14. Mullol J., Bousquet J., Bachert C. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. Allergy 2008,63(suppl.87):5-28.
15. Gauchat J.F., Lebman D.A., Coffman R.L. et al. Structure and expresion of germline epsilon transcript in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. J Exp Med 1990,172:463-474.
16. Ellis A.K., Ratz J.D., Day A.G., Day J.H. Factors that affect the allergic rhinitis response to ragweed allergen exposure. Ann Allergy Asthma Immunol2010,104:293-298.
17. Corren J., Baroody F.M., Togias A. Allergic and nonalergic rhinitis. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Stokes Peebles Jr.,R. Middleton's allergy principles and practice. 9th Edition Elsevier 2020:636-658.

Scanned with OKEN Scanner

18. Pawankar R., Yamagishi S., Yagi T. Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE sintesis. Am J Thinol 2000, 14:309-317.
19. Campo P., Rondon C., Gould H.Y. et al. Local IgE in non-alergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2015,45:872-881.
20. Van Zele T., Gevaert P., Holtappels G. et al. Local immunglobulin production in nasal poliposis is modulated by superantigen. Clin Exp Allergy 2007,37:1840-1847.
21. Rondon C., Campo P., Eguiluz-Gracia I. et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the result of a 10 years follow-up study. Allergy 2018,73:470-478.
22. Tsilochristou O., Kyriakakou M., Manolaraki I. et al. Detection of local rhinitis in children with chronic, difficult-to-treat, non-allergic rhinitis using multiple nasal provocation tests. Pediatr Allergy Immunol 2019, 30:296-305.
23. Arasi S., Pajuo G.B., Lau S., Matricardi P.M. Local rhinitis: a critical reappraisal from a pediatric perspective. Pediatr Allergy Immunol 2016, 27:569-573.
24. Rondon C., Canto G., Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity characterization and further studies. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010,10(1):1-7.
25. Bousquet J. and Aria Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Sppl. To J Allergy Clin Immunol 2001,108,9:171-195.
26. Psarras S., Volonaki E., Skevaki C.L. et al. Vascular endothelial growth factor-mediated induction of angiogenesis by human rhinoviruses. J Allergy Clin Immunol 2006,117:291-297.
27. Bousquet J.,Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and allerGen. Allergy 2008,63(Suppl.86):8-160.
28. Deleanu D., Muti D. Clasificarea rinitei alergice. În Albu S. Deleanu D., Man S., Nanulescu M. Rinita alergică la copil. Ghid de diagnostic și tratament. Ed.Puls Media 2010:20-22.
29. Milgrom H., Sicherer S.H. Allergic rhinitis. In Kliegman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F.,Behrman R.E. Elsevier. Nelson's Textbook of Pediatrics. Edition 20th 2016:1088-1095.
30. Scading G.K., Durham S.R., Mirakian R. et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. Clin ExpAllergy 2008,38:19-42.

Scanned with OKEN Scanner

31. Ludman S., Ghani J.M., Ebling R. Pollen food syndrome amongst children with seasonal allergic rhinitis atending allergy clinic. Pediatr Allergy Immunol 2016,27:134-140.
32. Dondi A., Tripodi S., Panella V. et al. Pollen induced allergic rhinitis in 1360 italian children: comorbidities and determinants of severity. Pediatr Allergy Immunol 2013,24:742-751.
33. Wallace D., Dykewicz M.S., Bernstein D. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameters. J Allergy Clin Immunol 2008,122:S1-84.
34. Demain J.G., Goetz D.W. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclometasone. Pediatrics 1995,95:355-364.
35. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013,68:1102-1116.
36. Albu S. Diagnosticul rinitei alergice. În Albu S. Deleanu D., Man S., Nanulescu M. Rinita alergică la copil. Ghid de diagnostic și tratament. Ed.Puls Media 2010:25-26.
37. Greber C., Keil T., Kulig M. et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. Pediatr Allergy Immunol 2008,19:505-512.
38. Krouse J.H. Allergic and nonallergic rhinitis. In Bailey B.J., Johnson J.T., Newland S.D. Eds. Head and neck surgery-otolaryngology. Philadelphia Lipincott, Williams and Wilkins. 2006:351-365.
39. Hardjojo A., Goh A., Shek L.P.C. Rhinitis in the first 18 months of life. Exploring the role of respiratory viruses. Pediatr Allergy Immunol 2015, 26:25-33.
40. Pinart M., Benet M., Annesi-Maiesano I. et al. Comorbidity of eczema, rhinitis and asthma in IgE-sensitised and non-IgE–sensitised children in MeDall: a population based cohort study. Lancet Respir Med 2014, 2:131-140.
41. Tan T.N., Lim D.L., Lee B.W. et l. Prevalence of age-related symptoms in Singaporean children in the second year of life. Pediatr Allergy Immunol 2005,16:151-156.
42. Herr M., Clarisse B., Nikasinovik L. et al. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohoort. Allergy 2011,66: 214-221.
43. Ballardini N., Kull I., Lind T. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from BAMSE birth cohort. Allergy 2012,67:537-540.

Scanned with OKEN Scanner

44. Kusel M.M., Deklerk N.H., Kebadze T. et al. Early-life respiratory viral infection, atopic sensitisation and subsequent development of persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2007,119:1105-1110.
45. Cocs D.W., Bizzintino J., Ferrari G. et al. Human rhinovirus species C infection in young children with acute wheeze is associated with increased acute respiratory hospital admission. Am J Respir Crit Care Med 2013,188:1358-1364.
46. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children 1-18 years. Pediatrics 2013,132:e262-280.
47. Chan K., Abzug M., Iiu A.H. Sinusitis. In Pediatric Allergy 2016:228-237.
48. Baroody F.M., Hughes T., McDowell P.R. et al. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995, 121:1396-1402.
49. Coffinet L., Chan K.H., Abzug M.J. et al. Immuno-pathology of chronic rhinosinusitis in young children. J Pediatr 2009,154:754-758.
50. Shin S., Choi S., Hur G. et al. Local production of total IgE and specific antibodies to the house dust mite in adenoid tissue. Pediatr Allergy Immunol 2009,20:134-141.
51. Gentile D.A., Skoner D.P. Allergic rhinitis. In Leung D.Y., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Priciples and Practice. 2th Ed. Elsevier 2010:291-300.
52. Mazer B.D. Otitis media. In Leung D.Y., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Priciples and Practice. 3th Ed. Elsevier 2016:219-227.
53. Liebenthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2013,131:e964-999.
54. Fortainier A.C., Venekamp R.P., Boonacker C.W. et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. Cochrane Database Syst Rev 2014,4:CD001480.
55. Holt P.G., Sly P.D. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis, new rationales for asthma prevention and treatment. Nat Med 2012, 18:726-735.
56. Lineberg A., Nielsen N.H., Frolond L. et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The copenhagen allergy stydy. Allergy 2002,57:1048-1052.
57. Bousquet J., van Sauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): executive summary of the workshop report. Allery 2002,57:841-855.

Scanned with OKEN Scanner

58. Valovirta E., Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. BMC Pulm Med 2006,6:S3.
59. Togias A. Systemic cross-talk between the lung and the note. Am J respir Crit Care Med 2001,164:726-727.
60. Niggeman B., Jacobsen L., dreborg S. et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asyhma in children. Allergy 2006,61:855-859.
61. Man S. Strategia terapeutică în rinita alergică. În Albu S., Deleanu D., Man S., Nanulescu M. Rinita alergică la copil. Ghid de diagnostic și tratament. Ed.Puls MEDIA 2010,56-58.
62. Okubo K., Gotoh M., Shimada K. et al. Effect of fexofenadine on the quality of life of japanese cedar pollinosis patients. Allergol Int 2004,53:245-254.
63. Schmitt J., Buske-Kirschbaum A., Tesch F. et al. Increated attention-deficit/hyperactivity symptoms in atopic dermatitis are associated with hystory of antihistamine use. Allergy 2018,73:615-626.
64. Meltzer E.O., Caballero F., Fromer L.M. et al. Treatment of congestion in upper respiratory diseases. Int J Gen Med 2010,3:69-91.
65. Albu S. Decongestionantele. În Albu S., Deleanu D., Man S., Nanulescu M. Rinita alergică la copil. Ghid de diagnostic și tratament. Ed.Puls media 2010:54.
66. Storm W.W., Segall N., Mansfield L.E. et al. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate nasal aerosol in pediatric patients with sesonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2013,111:408-414.el.
67. Berger V.E., Shah S., Lieberman P. et al. Long-term randomized safety study of MP 29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hidrocloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2014,2:179-185.
68. Meltzer E.O. Efficacy and patient satsfaction with cromolyn sodium intranasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study. Clin Ther 2002,24:942-952.
69. Kurowski M., Kuna P., Gorki P. et al. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence of clinical symptoms and nasal allergic inflammation. Allergy 2004,59:280-288.
70. Nanulescu M. Anticolinergicele în rinita alergică la copil. Ghid de diagnostic și tratament. Ed.Puls Media 2010:53-54.
71. Casale T.B., Condemi J., LaForce C. et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. JAMA 2001,286:2956-2967.

Scanned with OKEN Scanner

72. Casale T.B., Busse W.W., Kline J.N. et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2002,109:274-280.
73. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018,73:765-798.
74. Lohia S., Schlosser R.J., Soler Z.M. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy 2013, 5:569-579.

Scanned with OKEN Scanner

CONJUNCTIVITA ALERGICĂ

- Conjunctivita alergică (CA) evoluează la copil fie ca manifestare unică (30% din totalul populației pediatrice), fie asociată rinitei alergice (RA), aproximativ 70% din totalul cazurilor.
- Face parte din categoria bolilor inflamatorii oculare („ochi roșu").
- Patogenetic, majoritatea CA aparțin bolilor alergice mediate IgE, evoluând intermitent – conjunctivită alergică sezonieră – sau persistent – conjunctivită alergică perenă cu sau fără exacerbări sezoniere. Fiecare dintre aceste forme clinico-evolutive poate evolua în categoria ușor, moderat sau sever (asociată sau nu treptelor de severitate ale RA). Keratoconjunctivita vernalis cu mecanism IgE și non-IgE are o evoluție severă și durabilă. Conjunctivita alergică sezonieră reprezintă aproximativ 50% din totalul conjunctivitelor cu mecanism imun.
- Etiologia alergică este precizată (majoritatea cazurilor) de prezența atopiei, evidențierea sensibilizărilor și prezența co-morbidităților alergice (RA și/sau DA).
- Managementul CA cuprinde măsuri non-farmacologice valabile în toate bolile alergice cu câteva particularități determinate de localizarea oculară a inflamației.
- Tratamentul medicamentos (adaptat treptei de severitate și individualizat) cuprinde:
  - medicamente topice: decongestionante, antihistaminice, stabilizatori mastocitari, AINS, corticosteroizi.
  - medicamente administrate sistemic (topic, oral, injectabil): antihistaminice, corticosteroizi, anti-leucotriene, anti-IgE; în formele severe, rezistente, ciclosporină, tacrolimus, liposomi, anticitokine.
  - imunoterapia specifică cu durata 3-5 ani (poate fi urmată de efecte favorabile după 1-2 ani), beneficiul persistând mai mult de 5 ani după terminarea tratamentului. În RCA, rezultatele ITS sunt mai prompte și mai evidente comparativ cu remisiunea simptomelor RA.

Scanned with OKEN Scanner

Barierele de apărare ale ochiului (1):

• Bariera primară (anterioară) față de aero-alergeni, substanțe chimice, microorganisme infectante etc. este alcătuită din: pleoape, conjunctiva palpebrală și bulbară, lacrimi (componenta fluidă). Aceste structuri au raport de contiguitate cu sclera colagenoasă.

• Bariera internă o constituie uveea (iris, corpi ciliari și coroida) aflată în contiguitate cu retina (extensie a sistemului nervos central).

Hipersensibilitatea suprafeței oculare poate fi consecința alergiei mediate IgE sau non-IgE sau a unei patogenii non-alergice (Fig. 1).

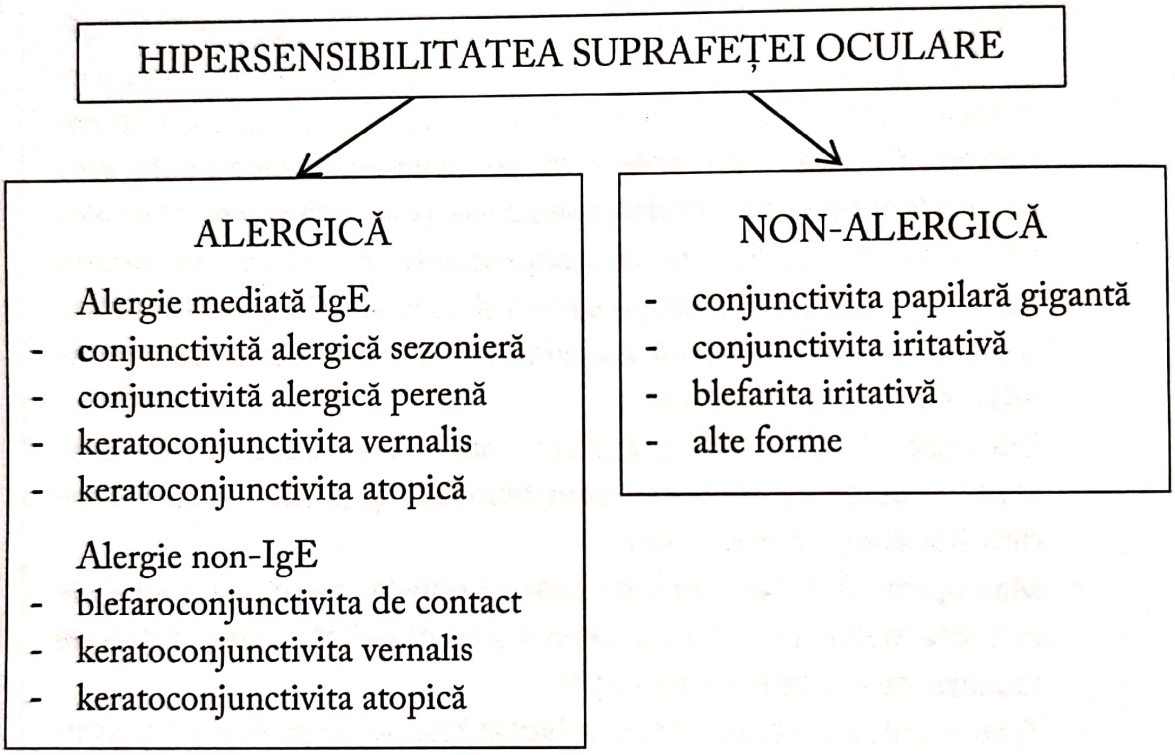


Fig. 1. Boli prin hiprsensibilitate oculară alergică sau non-alergică (adaptată după clasificarea elaborată de Grupul de Interes pentru Alergia Oculară al EAACI-2013)

Ochiul poate fi afectat de oricare dintre inflamațiile cu mecanism imun clasificate de Gell și Coombs (1):

- IgE/mastocit: conjunctivita alergică, anafilaxia, keratoconjunctivita vernală.

- anticorpi citotoxici (imunoglobuline, complement): ulcer Mooren, pemfigus, pemfigoid.

- complexe imune: uveita din boala serului, inel imun cornean, sindrom Behçet, boala Kawasaki, vasculite, uveita indusă de lentile de contact.

Scanned with OKEN Scanner

- hipersensibilizare întârziată: rejetul alogrefei corneene, oftalmia simpatică, uveita din sarcoidoză.

Cauze de inflamație oculară („ochi roșu") la copil (2,3):

- alergia:
  = acută sezonieră
  = cronică: perenă, keratoconjunctivita vernală, conjunctivita papilară gigantă
- infecția:
  = virală: adenovirus, virus herpetic, molusculum contagiosum
  = bacteriene: S.pneumoniae, H.influenzae, chlamydii, gonococ
  = parazitare: phthirus pubis
  = fungice
- imunologice:
  = intraocular: uveite
  = extraocular: episclerite/sclerite, boala Kawasaki, dermatoconjunctivite de contact, angioedem, blefarite stafilococice
  = imunodeficiențe: ataxia-teleangiectazia, HIV
- nespecifice: obstrucție nazo-lacrimală, abraziune corneană/corp străin, iritație chimică, glaucom congenital

Diagnosticul fiecărei categorii patogenetice de „ochi roșu" este nuanțat de anamneză, simptome oculare specifice, prezența sau absența simptomelor generale (când suferința oculară se încadrează într-o boală sistemică), relația cu atopia și sensibilizările, rezultatele explorărilor oftalmologice și imunologice. Conjunctivita alergică poate fi mimată de suferințe ale suprafeței oculare prin disfuncția filmului de lacrimi, blefarită, infecții, cauze toxice sau mecanice.

Date de epidemiologie

Conjunctivita alergică ca manifestare unică a alergiei a fost raportată la copii cu o frecvență de 25% în populația Europei și 28% în China. Evoluează ca manifestare unică sau, mai frecvent, asociată cu rinita alergică (30-71% în totalul conjunctivitelor); domină CA mediată IgE. Dermatita atopică evoluează concomitent cu 40-75% din cazurile de keratoconjunctivită vernalis și cu 40% din cazurile de keratoconjunctivită atopică.

CA sezonieră (CAS) domină ca frecvență și evoluează cu severitate ușoară sau moderată (majoritatea cazurilor), comparativ cu fenotipul persistent (5% din totalul CA). În zonele cu climat fierbinte keratoconjunctivita vernalis afectează 3,2/10.000 copii complicându-se cu leziuni corneene la 0,8/10.000 copii (2,3,4).

Tabloul clinic general al conjunctivitei alergice cuprinde simptome caracteristice și simptome comune cu alte cauze de conjunctivită (1,2,5):

Scanned with OKEN Scanner

- congestie, lăcrimare, edem, iritație, senzație de înțepătură sau arsură, fotofobie, eventual chemosis.

- prurit ocular cu intensitate de la ușor la sever și durata de ore sau zile este trăsătura caracteristică a conjunctivitei alergice. Celelalte simptome menționate sunt comune cu alte cauze de „ochi roșu".

- durerea, simptom atipic în CA, atrage atenția asupra altor cauze: sclerită, corp străin, abraziune corneană, uveită.

- lăcrimare. Modificarea lacrimilor de la aspect seros la purulent sugerează suprainfecția bacteriană (frecvent cu bacterii Gram negative) care însoțește de obicei alergia oculară persistentă.

- semne clinice relevante ale severității CA la examinarea ochiului (5):
  = fără semnificație de severitate a evoluției: congestie, chemosis, edem al pleoapelor, secreție de mucus, eczema pleoapei, foliculi conjunctivali.
  = markeri de severitate: papile gigante conjunctivale, infiltrația limbului, ulcer sau placă corneană.

- modificări la nivelul feței: cearcăne echimotice în jurul ochilor (prin afectarea returului venos în țesutul celular subcutanat), angioedem în spațiul peri-orbitar (mai ales pleoapa inferioară), leziuni ale pleoapelor în contextul asocierii DA. Creasta nazală orizontală (transversală) formată prin „salutul nazal" (ștergerea nasului de jos în sus ridicând vârful nasului), semnează evoluția concomitentă a RA.

- conjunctiva afectată de edemul alergic are aspect „lăptos" asociat cu chemosis; în unele forme clinice se asociază reacție papilară gigantă (uneori mai mare de 1 mm) pe conjunctiva pleoapei superioare. În alergia oculară persistentă, cronică, prezența foliculilor (răspuns limfocitar) impune diagnostic diferențial cu infecții virale sau cu Chlamidia.

- În toate formele de CA se pot asocia perturbări ale somnului, limitarea activităților, perturbări emoționale, asocieri de simptome nazale, bronșice, cutanate.

Trăsături imuno-histo-chimice ale inflamației alergice conjunctivale

- infiltrarea stratului epitelial conjunctival cu variate celule mononucleare: limfocite (CD3, CD4, CD8), celule prezentatoare de antigen, mastocite tisulare. Alte celule infiltrante prezente, mai evident, în formele cronice de conjunctivită alergică sunt: eozinofile, macrofage, polimorfonucleare neutrofile. În forma acută a CA infiltrarea cu eozinofile este mai redusă (5).

- celulele epiteliale eliberează factori pro-inflamatori: TNFα, Il-6, Il-10 și variate molecule de adeziune (6).

- componenta apoasă a filmului de lacrimi conține proteine active în imunitate (IgA, IgG, IgM, IgE, triptază, histamină, lisosim, lactoferină,

Scanned with OKEN Scanner

ceruloplasmină, vitronectina, citokine), electroliți, uree, aminoacizi, lipide, enzime și pre-albumină specifică lacrimilor (2).

CONJUNCTIVITA MEDIATĂ IgE

Elemente de patogenie

Inflamația alergică mediată IgE este mecanismul de boală cel mai frecvent al CA, favorizat de predispoziția atopică și de expunerea directă la mediu a suprafeței mucoasei oculare. Are debut clinic imediat (minute) declanșat de mediatori solubili eliberați prin degranulare mastocitară: histamină leucotriene, prostaglandine urmat de un răspuns tardiv celular facilitat de citokine chemotactice sintetizate și eliberate de mastocit. Infiltratul format conține limfocite, eozinofile, polimorfonucleare neutrofile, bazofile) (1,2) (Fig.2).

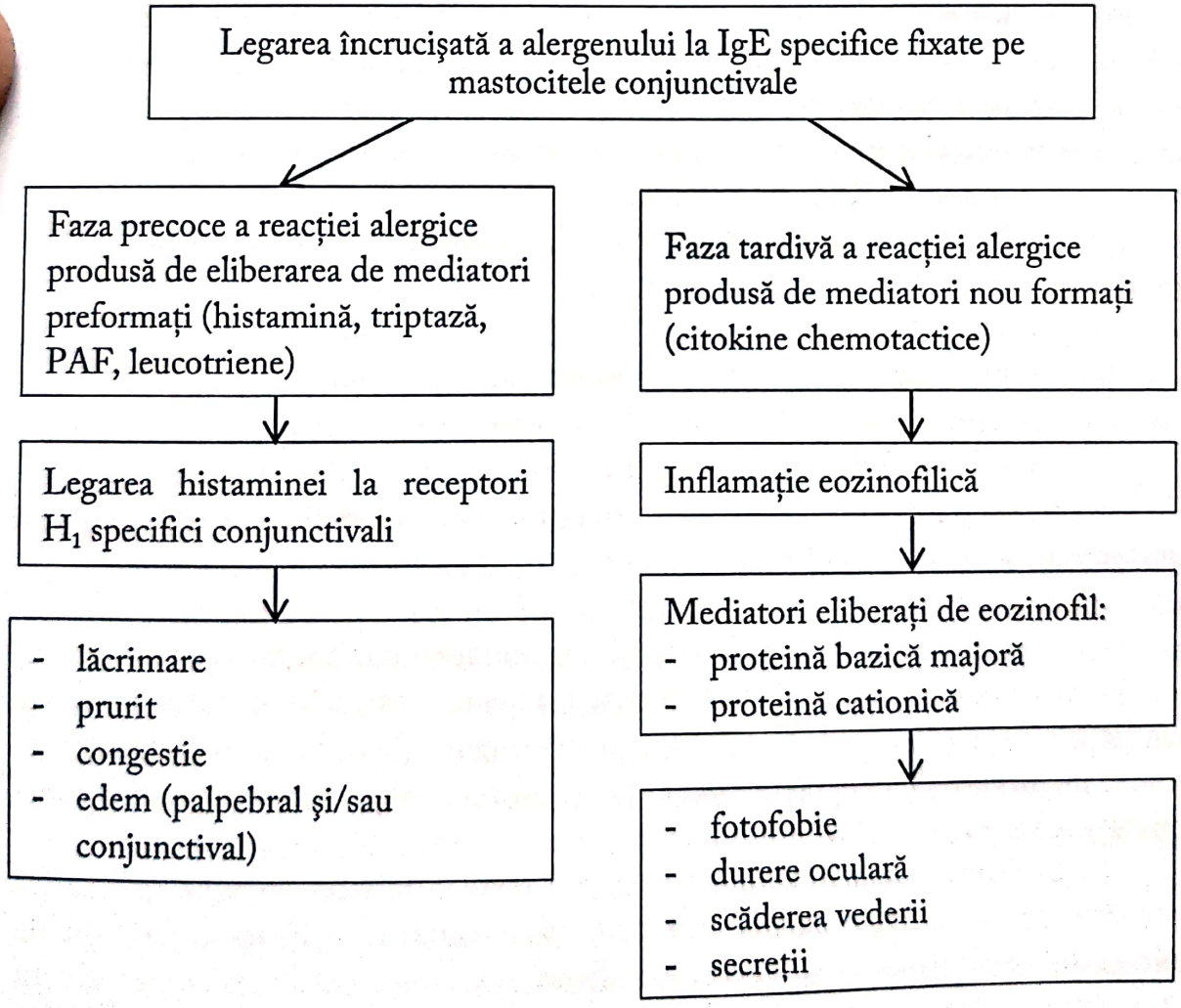


Fig. 2. Fazele răspunsului imun alergic
(efectorii și reflectarea clinică) (adaptat după 2)

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice în funcție de persistența și severitatea simptomelor

Forme clinice în funcție de persistența simptomelor (4,5):

- CA intermitentă având ca simptome prurit și roșeață:
  = mai puțin de 4 zile/săptămână
  = sau mai puțin de 4 săptămâni
- CA persistentă având ca simptome prurit și roșeață:
  = mai mult de 4 zile/săptămână
  = și mai mult de 4 săptămâni

Forme clinice în funcție de severitatea simptomelor (4,5):

- CA ușoară când nici unul din următoarele semne nu este prezent:
  = tulburări vizuale
  = deteriorarea activităților zilnice
  = deteriorarea performanțelor școlare
  = tulburări de comportament
- CA moderată înseamnă că este prezent unul din următoarele simptome:
  = tulburări vizuale
  = deteriorarea activităților zilnice
  = deteriorarea performanțelor școlare
  = tulburări de comportament
- CA severă când sunt prezente două sau mai multe din următoarele simptome:
  = tulburări vizuale
  = deteriorarea activităților zilnice
  = deteriorarea performanțelor școlare
  = tulburări de comportament

Acești parametri orientează diagnosticul și evaluarea pe etape a tratamentului.

Investigații

- eversia pleoapei superioare și examinarea conjunctivei, mai ales în conjunctivita izolată (fără rinită) pentru a depista lezarea limbusului, prezența de papile pe conjunctiva tarsală, leziuni corneene (keratită punctată superficială, ulcer vernal sau plăci); prezența fotofobiei este sugestivă pentru complicație corneană.

- explorarea sensibilizării și alergiei: teste cutanate, dozarea IgE serice specifice prin metode clasice sau prin determinarea IgE specifice față de alergeni recombinați (*microarray*) fiind un test util în diagnosticul polisensibilizărilor și polialergiilor (7). Poate identifica și răspunsul IgE la alergeni încrucișați (prezenți în alimente și polenuri), poate identifica alergenul sensibilizant primar (8, 9).

Scanned with OKEN Scanner

- testele de provocare, efectuate de oftalmolog, prin aplicare topică de alergeni sunt indicate în practica curentă pentru identificarea alergenului specific mai ales în formele persistente de CA. Această explorare este necesară pentru recomandarea aplicării măsurilor de reducere a expunerii cât și pentru recomandarea/evaluarea imunoterapiei specifice. În polisensibilizări sugerate de pozitivarea testării cutanate și/sau de valorile crescute ale IgE serice specifice, provocarea conjunctivală eșalonată depistează alergenii cu implicație reală în CA.

În scop de cercetare provocarea conjunctivală are o contribuție importantă în cuantificarea proprietăților anti-alergice ale unui medicament topic.

Testele de provocare conjunctivală sunt contraindicate în alergia necontrolată și cronică, la cei cu istoric recent de proceduri chirurgicale (3-6 luni) sau în prezența unor boli ale retinei. Pot fi efectuate cu prudență în forme severe ale conjunctivitei (keratoconjunctivita vernalis, conjunctivita atopică) (2,5,10). Această explorare este efectuată de oftalmolog.

- explorarea inflamației prin biomarkeri în lacrimi și alte probe oculare.
  = examen citologic efectuat prin colectarea lacrimilor, scarificarea conjunctivei și biopsie conjunctivală. Profilul citologic este nuanțat de etiologia inflamației și de faza evolutivă a inflamației (acută sau cronică).
  = determinarea nivelului mediatorilor, citokinelor, a factorilor de creștere, a mediatorilor angiogenetici, proteaze etc. Prezența în lacrimi a valorilor crescute ale IgE, triptazei, histaminei și a proteinei cationice a eozinofilului confirmă natura alergică a conjunctivitei. Valorile mai mari ale IgE specifice din lacrimi, comparativ cu cele serice, semnează diagnosticul de CA (7,11).
- explorări imagistice (5).
  = microscopia confocală in vivo evidențiază keratinocite active, celule inflamatorii și celule Langerhans active în stroma corneană din keratoconjunctivita vernală și cea atopică. Prin această metodă se evaluează stadiul de evoluție și răspunsul la tratament.
  = interferometria stratului de lipide evidențiază (80% cazuri) instabilitatea și îngroșarea acestuia în conjunctivita acută sezonieră.
  = meibomiografia este o explorare necesară în diagnosticul conjunctivitelor cronice.
  = tomografia optică apreciază leziunile de suprafață.
  = analiza imaginilor conjunctivei prin fotografiere digitală evaluează severitatea congestiei.

Scanned with OKEN Scanner

Colaborarea oftalmolog-alergolog este necesară în toate cazurile de CA pentru încadrarea etiopatogenetică, evaluarea severității și complicațiilor și diagnosticul diferențial cu alte inflamații non-alergice.

Forme clinice în funcție de persistența și severitatea simptomelor

Cele mai multe cazuri de CA mediate IgE (sezonieră sau perenă) sunt benigne, asocierea cu rinita alergică fiind frecventă.

Conjunctivita alergică sezonieră (CAS)

Reprezintă aproximativ 50% din totalul conjunctivitelor cu mecanism imun (1,3).

Inflamația alergică conjunctivală dependentă de IgE este favorizată de terenul atopic depistat anamnestic prin prezența alergiilor în antecedentele bolnavului sau a rudelor de gradul I, evoluția unor co-morbidități alergice (frecvent simptome nazale, faringiene și uneori AB) și pozitivitatea investigațiilor alergologice.

Evoluția intermitentă și auto-limitată însoțește sezonul polenurilor sau variabilitatea cantitativă sezonieră a unui alergen peren (acarieni).

Simptomele oculare bilaterale (rareori afectarea este inegală) constau în prurit și/sau senzație de arsură, secreție apoasă care se poate transforma în exsudat alb în evoluția către cronicizare.

La examinarea ochiului se constată aspectul roz-palid sau lăptos al conjunctivei sau congestie vasculară („ochi roșu"), uneori chemosis. Pleoapele, corneea și limbusul de obicei nu sunt afectate. Uneori pot fi vizibili foliculi sau papile, se poate asocia edem palpebral și/sau conjunctival. Episodul acut sezonier se diferențiază de conjunctivitele acute infecțioase (bacteriene, virale) care evoluează autolimitat, 10-14 zile.

Conjunctivita alergică perenă (persistentă) (CAP)

Alergenii frecvent implicați sunt acarienii, scuamele de animale, pene, gândaci de bucătărie etc. Cronicizarea și agravarea sunt întreținute de expuneri intermitente la încărcătura atmosferică cu alergenul sau alergenii specifici. Polisensibilizarea favorizează asocierea exacerbărilor sezoniere (peste 70% din CA perene) și evoluția mai severă a co-morbidităților alergice (rinita alergică, dermatita atopică, astmul bronșic).

Simptomele oculare persistente peste 6 săptămâni sunt mai severe decât cele din CA sezonieră asociind: semne de hiperreactivitate conjunctivală (senzație de nisip în ochi, ochi uscat, iritație, arsură), edem palpebral, foliculi și/sau papile palpebrale și rareori afectarea limbusului și a corneei (5).

Frecvența CAP apreciată recent la 5% în totalul conjunctivitelor, este în creștere față de evaluările raportate de studiile populaționale clasice (3,5/10.000 cazuri) (Dart J.K. 1986 citat de 3).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial al CAP presupune excluderea următoarelor afecțiuni:

- blefarită, cauza cea mai frecventă de „ochi roșu" la copil. Inflamația afectează frecvent limita anterioară și cea posterioară a pleoapelor provocând disfuncția glandelor lui Meibomius. Se asociază cu dermatita atopică (76% cazuri) și însoțește (forma ulcerativă) toate cazurile de rozaceea.
- suprainfecția cu stafilococ provoacă conjunctivită prin agresiune bacteriană directă, prin enterotoxină și/sau atac enzimatic. Bolnavul acuză senzația de arsură, prurit și lăcrimează. Simptomele sunt mai severe dimineața când pot fi prezente cruste formate din exsudat precipitat. Suprainfecția cu stafilococ agravează simptomatologia conjunctivitelor (12).
- episclerita afectează conjunctiva bilateral dar se diferențiază de CA prin absența pruritului și prezența durerii. Leziunea este localizată și nu asociază boli sistemice.
- angioedemul dermului pleoapelor și conjunctivei apare într-o varietate de reacții de hipersensibilizare. A fost raportat și ca manifestare a unei sensibilizări IgE locale la papaină și chemopapaină din soluțiile de curățare a lentilelor de contact.
- dermatoconjunctivita de contact se manifestă prin eritem și eczemă a pleoapelor asociate sau nu cu hiperemie conjunctivală, nu prezintă prurit. Limbusul și corneea nu sunt afectate. Este produsă de cosmetice, de medicamente topice oculare sau conservanți din soluțiile de spălare a lentilelor de contact (10). Bolile imunologice ale ochiului au ca trăsătură comună afectarea interiorului globului ocular și sunt asociate cu tulburări de vedere.

Rinoconjunctivita alergică (RCA)

Este o inflamație cronică (cel mai frecvent eozinofilică) concomitentă a nasului și conjunctivei.

Clinic se exprimă prin: prurit nazal și ocular, strănut, rinoree apoasă, congestie nazală, ochi roșu, lăcrimare. În cazul coexistenței complicațiilor RA se asociază simptome de sinuzită, scăderea auzului, AB. Evoluția clinică a RCA poate fi sezonală și/sau perenă, intermitentă sau persistentă, moderată sau severă, afectând calitatea vieții. Nu întotdeauna simptomele conjunctivitei alergice însoțesc fidel pe cele ale rinitei alergice.

RCA este exacerbată de expunerea la alergeni sau la triggeri nespecifici (fumat, praf, infecții virale, mirosuri puternice).

CONJUNCTIVITE PRIN MECANISM MIXT: IgE și non-IgE

În această categorie patogenetică sunt cuprinse conjunctivite severe care afectează și corneea: keratoconjunctivita vernalis, keratoconjunctivita

Scanned with OKEN Scanner

atopică (cu mecanism IgE și non-IgE) și blefaroconjunctivita de contact (mecanism non-IgE) (10).

Keratoconjunctivita vernalis

Este o inflamație alergică severă cu evoluție cronică în care sunt implicate patogenetic căile Th1 și Th2. Rolul IgE rămâne controversat deoarece nu la toți bolnavii testarea cutanată alergologică și dozarea IgE specifice serice sunt pozitive. Totuși, rezultatele favorabile ale tratamentului cu omalizumab sugerează evoluția unei medieri IgE locale (entopie)(13).

Infiltratul conjunctival conține limfocite T activate (CD3, CD4, CD8), eozinofile (Eo), mastocite degranulate (în număr crescut), plasmocite, bazofile. Mediatorii eliberați de limfocite (predominant Th2) și mai ales enzimele toxice eliberate prin degranularea eozinofilului (de exemplu proteina bazică majoră) produc hiperemie și hipertrofie papilară importantă (7-8 mm) vizibilă prin răsturnarea pleoapei superioare. Limbusul este îngroșat, cu infiltrate punctiforme de culoare alb-gălbui (puncte Trantas) cu evoluție limitată (2-7 zile). Corneea afectată de keratită superficială punctiformă (de epitelizare) poate prezenta ulcerații sau plăci vernale.

Secreția lăptoasă fibrinoasă conține Eo, celule epiteliale, cristale Charcot. Se asociază ulcere corneene periferice infiltrate cu cristale Charcot-Leiden. Lacrimile conțin cantități mari de mediatori și celule: leucotriene, histamina, proteina bazică majoră, cristale Charcot-Leiden, IgE și IgG specifice pentru aero-alergeni, Eo (Mumcuoglu Y.K.1988 citat de 3).

Procesul inflamator cronic afectează predominant conjunctiva pleoapei superioare la ambii ochi (uneori cu severitate inegală) având debut frecvent primăvara. Se exprimă prin prurit intens, agravat în timp, și prin expunere la praf mai ales în alergia la acarieni, vânt, lumină puternică, căldură, transpirația care însoțește efortul fizic. Complicațiile corneene produc fotofobie, senzație de corp străin și lăcrimare (14).

Keratoconjunctivita vernalis este de două ori mai frecventă la băieți în pre-pubertate; după pubertate, până în a treia decadă se șterge diferența frecvenței pe sexe. Simptomele dispar în 3-10 ani de la debut.

Diagnosticul este precizat prin istoricul de alergie oculară sezonieră (cel mai frecvent primăvara), asocierea cu RA, AB, DA, prezența leziunilor caracteristice ale conjunctivei pleoapei superioare, prezența liniei Dennie pe pleoapa inferioară, pozitivitatea testelor alergologice. Mumcuoglu Y.K. și colaboratorii (1988) au precizat existența IgE specifice în secreția oculară la bolnavi cu IgE serice și/sau teste cutanate negative (15).

Examinarea clinică furnizează elementele principale ale diagnosticului diferențial (Tabel I) (1).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I. Semne și simptome clinice orientative

Tipul conjunctivitei alergice	Modificări regăsite la examenul clinic
Conjunctivita sezonieră/perenă	Congestie conjunctivală bilaterală, chemosis, secreții apoase
Keratoconjunctivita vernalis(KCV)	Congestie bilaterală a conjunctivei bulbare asociată cu secreții apoase şi mucoase; pacienții dezvoltă o hipertrofie papilară la nivelul pleoapei superioare ce dă aspectul de «piatră de pavaj»; elementele care diferențiază KCV de KCA sunt punctele Horner-Trantas (mici concrețiuni calcare dispuse în jurul limbului); pot să apară plăci şi ulcere corneene vernale; în absența tratamentului se dezvoltă neovascularizație corneană
Keratoconjunctivita atopică(KCA)	Congestie conjunctivală bilaterală asociată cu blefarită, secreții apoase/mucinoase, edem palpebral; hipertrofie papilară la nivelul pleoapei sup. și inf. ce determină îngroşare. În cazurile severe, netratate, pacienții îşi pierd genele, apare cicatrizarea conjunctivală, neovascularizație corneană, keratită punctată epitelială, ulcere corneene; poate fi asociată cu keratoconusul şi cataracta subcapsulară posterioară
Conjunctivita cu papile gigante	Asociată portului lentilelor de contact; pacienții dezvoltă hipertrofie papilară la nivelul conjunctivei tarsale superioare. În cazurile netratate papilele devin zone de fibroză cauzând edem palpebral şi ptoză

CONJUNCTIVITA PAPILARĂ GIGANTĂ

A fost corelată direct cu efectul inflamator al lentilelor de contact şi agravată în sezonul polenurilor (2,10,11). În clasificarea Grupului de Interes în Alergia Oculară al EAACI (2013), este inclusă între hipersensibilități oculare non-alergice. Au fost incriminate etiologic (controversat) polimerul lentilelor, conservantul (thimerosal) și depozitele de glicoproteine care se

Scanned with OKEN Scanner

formează pe suprafața lentilelor. Mecanismul inflamației este non-alergic afectând bolnavi non atopici dar și atopici.

Infiltratul inflamator conține Eo, bazofile, plasmocite, limfocite T.

Debutează prin apariția unui prurit și a unor secreții albe sau exsudat clar (la trezire) care în timp se îngroașă și precipită (scuame). În evoluție apare hiperemie și edem conjunctival, hipertrofie papilară gigantă a cărei frecvență este influențată de tipul lentilei. Mai rar se asociază congestia și infiltrația limbusului ca și afectarea corneei.

TRATAMENTUL CONJUNCTIVITELOR ALERGICE

Linii terapeutice în CA (4)

Prima linie: comprese reci, protecție oculară, controlul mediului (evitarea alergenilor și iritanților), substituenți lacrimari.

A doua linie: picături oculare cu stabilizatori mastocitari, antihistaminice H_1 (AH_1) ± tratament sistemic cu AH_1.

A treia linie: steroizi locali, ciclosporină, alte medicamente anti-mediatori, anti-IgE, imunoterapie specifică alergenului, suport psihologic și tratament chirurgical.

Controlul mediului constă în reducerea expunerii la alergenii specifici ca măsură de prevenție primară, radicală, dar care practic este dificil de realizat. Totuși, respectând recomandările generale, se poate obține o ameliorare a simptomatologiei oculare prin: evitarea expunerii la poluanți și iritanți, ochelari de soare pentru protecție față de razele ultraviolete, reducerea concentrației de acarieni, spori de mucegai, scuame de animale, utilizând metode speciale de curățire a locuinței, sisteme de ventilație și filtrare a aerului. De asemenea se recomandă spălarea părului înainte de culcare în sezonul polenului și când s-a luat contact cu încărcătură de alergeni de interior. Spălarea ochilor cu soluție salină fiziologică contribuie la eliminarea alergenilor, a secrețiilor și diluează citokinele eliberate pe suprafața oculară (2,16).

Evitarea lentilelor de contact în sezonul apariției CA (sezonul depistat anamnestic).

Compresele reci (5-10 minute, odată sau de două ori/zi) și lubrificarea ochilor au efect de reducere a excitabilității fibrelor c-neuronale implicate în prurit și, concomitent, reducerea congestiei prin combaterea vasodilatației.

În funcție de vâscozitate lubrifiantul are un anumit timp de acțiune și o anumită durată a perturbării vederii produsă de instilație: soluția apoasă câteva secunde, preparatul gel câteva minute și unguentul aproximativ 30 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Lacrimile artificiale fără conservanți, recomandate în toate formele de CA dar mai ales pentru ochi uscat și pentru forme persistente sau severe; au efect de spălare și diluție. Pot fi aplicate topic de 4 ori pe zi sau mai mult (16). Vâscozitatea substanței este recomandată de oftalmolog: soluție fiziologică, polimeri vinyl, derivați de celuloză, carbomeri, hialuronat de sodiu; gelurile sunt mai puțin folosite la copil (3).

Tratament simptomatic

Decongestionante topice, agoniști adrenergici sintetici (vasoconstrictoare) reduc congestia oculară dar nu au efect asupra pruritului. În general nu sunt recomandate în CA. Decongestionante topice combinate cu antihistaminice topice au efect de reducere a pruritului și congestiei conjunctivale (antazolin-nafazolin, feniramin-nafazolin) dar au o durată scurtă de acțiune. Administrate excesiv, mai mult de patru ori/zi și/sau mai mult de 7 zile, reduc funcționalitatea α1 receptorului adrenergic. Acest efect favorizează hiperemia conjunctivală (fenomen de rebound) care apare la întreruperea tratamentului. Sunt contraindicate în prezența glaucomului, a bolilor cardio-vasculare, la hipertiroidieni și diabetici (2,13).

Antihistaminice topice cu efecte multiple anti-inflamatorii care antagonizează receptorul H1 (combat pruritul), receptorul H2 (reduc vasodilatația) și acționează ca stabilizatoare mastocitare (17,18):

- *olopatadina HCl 0,01%* are efect de reducere a pruritului și congestiei conjunctivale cel puțin 8 ore. Se administrează câte 1 picătură în fiecare ochi odată/zi. Efecte adverse raportate: rinită, faringită (aproximativ 10%) (17, 18,19).

- *azelastina HCl 0,05%* are și un efect suplimentar anti-alergic prin reducerea adeziunii celulelor inflamatorii la celulele epiteliale deoarece scad expresia moleculei de adeziune ICAM-1. Se administrează câte 1 picătură în fiecare ochi de 2 ori/zi la copii peste vârsta de 3 ani. Ca evenimente adverse s-au raportat: cefalee (15%), usturime (30%), modificarea gustului (10%) (20).

- *epinastina HCl 0,05%* antagonizează receptorii histaminei, stabilizează mastocite, inhibă producerea de citokine (TNFα, TNFβ, Il-5, Il-8, Il-10), scade numărul de Eo și polimorfonucleare neutrofile. Reduce multiple semne și simptome ca prurit, edemul pleoapelor, hiperemia conjunctivală și episclerală și chemozis. Se recomandă la copii peste vârsta de 3 ani. În 10% cazuri poate provoca simptome de rinită și/sau rinofaringită (21).

- *bepotastina besilate 1,5%* are multiple proprietăți anti-inflamatorii prin efect înalt selectiv de antagonizare H1, stabilizator mastocitar și inhibitor al producerii de Il-5. Reduce pruritul ocular prin efect antihistaminic local dar

Scanned with OKEN Scanner

și central. Reduce simptome oculare (prurit, edemul pleoapelor, lăcrimarea), congestia nazală și rinoreea (22).

- *ketotifen fumarat 0,025%* antagonizează puternic receptorul H1 și inhibă formarea de leucotriene. Se recomandă la copii cu vârsta peste 3 ani, câte 1 picătură în fiecare ochi la 8-12 ore. Reacții adverse posibile (10-25%): cefalee, congestie conjunctivală, rinită (Tomioka H.1979 citat de 18).

- *alcaftadina 0,25%*, un antihistaminic cu afinitate față de receptorii H1 și H2, scade infiltratul eozinofilic având ca efect combaterea pruritului și congestiei conjunctivale. Se poate administra de la vârsta de 2 ani. Ca reacții adverse poate determina cu o frecvență de 4% iritație, arsură și/sau usturime oculară (20).

- *antihistaminicele topice cu efect limitat, levocabastina și emedastina* combaterea pruritul și edemul conjunctival. Se recomandă la copilul peste vârsta de 3 ani de 3-4 ori/zi.

Antihistaminice orale controlează cu efect întârziat (comparativ cu antihistaminicele topice) simptomele de rino-conjunctivită. Se recomandă antihistaminice antagoniste ale receptorului H1 (non-sedative) aparținând generației a doua cu efecte sedative și anti-colinergice (uscăciunea ochiului) mult reduse.

Stabilizatori mastocitari

- *cromolyn sodium 4%* a fost recomandat inițial pentru formele severe de conjunctivită cu complicație corneeană. Ulterior s-a extins utilizarea și pentru tratamentul CA sezonieră și perenă. Se administrează la copii peste vârsta de 3 ani în instilații de 4-6 ori/zi (22).

- *nedocromil 2%*, derivat din cromolyn, acționează ca inhibitor pe celule și mediatori iplicați în inflamația alergică, concomitent cu inhibiția reflexelor de axon și a eliberării de neuropeptide. Clinic reduce pruritul, iritația oculară, hperemia, keratita, formarea de papile și panus, mai eficient decât cromolyn. Se administrează la copii peste vârsta de 3 ani (22).

- *lodoxamida 0,1%* previne eliberarea de histamină mult mai eficient decât cromolyn, reduce în lichidul lacrimal numărul de celule inflamatorii, valorile triptazei, histaminei, proteinei cationice Eo și a leucotrienelor. S-au raportat efecte clinice benefice în formele severe, cronice, de CA. Se administrează după vârsta de 2 ani câte 1 picătură în fiecare ochi de 3 ori/zi (23).

- *pemirolat potasium 0,1%* recomandat inițial în tratamentul rinitei asociată cu AB alergic. A fost înregistrat în formulă oftalmică și recomandat în conjunctivita alergică și cea vernală. Se recomandă la copii peste vârsta de 2 ani în administrare continuă, la nevoie, timp de 3 luni.

Scanned with OKEN Scanner

Anti-inflamatoare non-steroide (AINS) topice

Produc inhibiția ciclo-oxigenazei blocând astfel formarea de prostaglandine și leucotriene. Clinic reduc pruritul, hiperemia conjunctivală și episclerală și durerea.

Ketorolac trometamine 3,2% a fost aprobat pentru tratamentul CA sezoniere. Spre deosebire de corticosteroizii topici nu maschează infecțiile oculare și nu contribuie la formarea cataractei. Ketorolac și alte AINS (exemplu diclofenac) induc ca reacții adverse (incidență scăzută/moderată) arsură și usturime (14).

Corticosteroizi topici

Se administrează numai la recomandarea specialistului oftalmolog.

Reprezintă o soluție terapeutică în CA severe și/sau complicate atunci când nu se obțin rezultate cu antihistaminice, vasoconstrictoare, cromolyn sodium etc. Aplicarea lor este urmată de rezultate clinice favorabile imediate în toate tipurile de CA. Corticoterapia topică oculară se recomandă în cure scurte urmate de scăderea treptată a dozei deoarece poate fi urmată de glaucom, infecții virale, cataractă subcapsulară.

Suspensia oftalmică de *loteprednol 0,2%* este folosită în formele severe, cronice, de conjunctivite și uveite, peste vârsta de 18 ani. A fost recomandată și ca tratament profilactic în CA sezonieră cu 6 săptămâni înaintea sezonului polenurilor. Reacții adverse: manifestări alergice sistemice (cutanate, respiratorii), cefalee, răgușeală, edem al feței, buzelor și limbii, tulburări de vedere, dureri oculare. În cazul persistenței simptomelor oculare se evaluează necesitatea corticosteroizilor administrați sistemic (24).

În RCA simptomele conjunctivitei se pot ameliora, pe termen scurt, prin efectul antiinflamatoarelor nazale sau prin efectul corticosteroizilor topici.

Alte medicamente recomandate în administrare topică pentru forme severe de conjunctivită (alergică și non-alergică): *ciclosporina* sub formă de picături oculare în concentrație de 1-2%, ca a treia linie de tratament în keratoconjunctivite și în caz de renunțare la corticoterapie.

Medicamente administrate sistemic, adresate partenerilor din inflamația alergică, recomandate în formele severe, rezistente la tratamentul comun: *tacrolimus, liposomi, antagoniști ai citokinelor, anti-IgE, anti-Il-5* (2,16).

În RCA asocierea antagoniștilor leucotrienelor contribuie la ameliorarea simptomelor nazale și oculare.

Capata Giulia și colaboratorii (2017) au raportat ameliorarea netă a simptomelor oculare și generale din keratoconjunctivita vernalis rezistentă la tratament cu ciclosporină și tacrolimus, prin administrare subcutanată de *anti-IgE (omalizumab)* la copii cu vârsta 6-11 ani. Scorul clinic de severitate

Scanned with OKEN Scanner

s-a ameliorat paralel cu reducerea IgE sistemică și/sau IgE din lacrimi, după 3-6 luni de tratament. Concomitent s-a obținut ameliorarea co-morbidităților asociate (13).

De asemenea se dezvoltă terapii complementare și metode recomandate de medicina alternativă.

Tratamentul chirurgical este decizia oftalmologului în forme severe, complicate, ale CA.

Tratamentul farmacologic al CA este modulat de severitate

Formele clinice ușoare manifestate prin prurit intermitent pot răspunde la măsuri non-farmacologice (comprese oculare reci și picături oftalmice lubrifiante), eventual prescrierea de medicamente topice anti-histaminice/stabilizatoare mastocitare.

Formele clinice moderate sau severe în care simptomele specifice CA evoluează fie intermitent, fie persistent, sunt tratate de specialistul oftalmolog. Tratamentul cuprinde (în funcție de severitate) topice oculare cu efect anti-histaminic/stabilizator mastocitar, antiinflamatoare non-steroidiene, corticoterapie topică aplicând corticosteroizi cu potență redusă în formele moderate (cure intermitente) sau corticosteroizi cu potență ridicată (cure prelungite) asociind sau nu corticosteroizi sistemici (16,24).

Bielory L. 2014 a atras atenția asupra experienței acumulate privind ameliorarea/ștergerea simptomelor conjunctivale prin administrarea intranazală a corticosteroizilor topici în cazul rinoconjunctivitelor alergice (24).

Imunoterapia specifică de alergen (ITS)

ITS nu este încă indicată sub vârsta de 5 ani. Este recomandată în tratamentul CAS și CAP în condițiile unei identificări corecte a alergenului. Se practică în perioadele asimptomatice.

Au fost raportate rezultate variabile, în 3-5 ani de tratament. Remisiunea clinică se obținute după 1-2 ani și poate persista până la 5 ani.

În RCA majoritatea studiilor clinice remarcă răspunsul mai redus al conjunctivitei comparativ cu cel al rinitei alergice. Recent a fost aprobată în Europa imunoterapia sublinguală fiind benefică mai ales atunci când simptomele conjunctivale sunt induse de un singur alergen (25,26,27,28).

BIBLIOGRAFIE

1. Bielory L.: Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. J Allergy Clin Immunol 2000,106:805-816.
2. Fauquert J.L. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: the allergist's perspective. Pediatr llergy Immunol 2019,30:405-414.

Scanned with OKEN Scanner

3. Bielory L., Bielory B.P., Wagner R.S.: Allergic and immunologic eye disease. In Leung D.Y.M., Szefler S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Principles and practice. Elsevier Third Ed. 2016: 482-497.
4. Leonardi A., Castegnaro A., Valerio A.L. et al. Epidemiology of allergic conjunctivitis: Clinical appaearance and treatment patterns in a population-based study. Curr Oppin Allergy Clin Immunol. 2015, 15:482-488.
5. Leonardi A., Doan S., Fauqert J.L. et al.: Diagnostic tools in ocular allergy. Allergy 2017,72:1485-1498.
6. Irani A.A.: Ocular mast cells and mediator in Bielory L. Editor. Ocular allergy. New York W.B.Saunders 1997:1-17.
7. Leonardi A.et al.: Microarray based IgE detection in tears of patients with vernal keratoconjunctivitis. PAI 2015,26:641-645.
8. Hamilton R.G.: Microarrays technology applied to human alergic disease. Microarrays (Basel) 2017,28:6.
9. Vierra T. et al.: Microarray based IgE detection in poly-sensitived allergic patients with suspected food allergy-an approach in four clinical cased. Allergol Immunopatol (Madr) 2012,40:172-180.
10. Leonardi A., Bogacka E., Fauquert J.L. et al.: Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorers of ocular surface. Allergy 2012,67:1327-1337.
11. Leonardi A.: Allergy and alergic mediator in tears. Exp Eye Res 2013,117:106-117.
12. Fujishima H., Okada N., Dobru M. et al.: The role of staphylococcal enterotoxin in atopic keratoconju8nctivitis and corneal ulceration. Allergy 2012, 67:799-803.
13. Capata G., Lollobrigida V., Zicari A.M.: Vernal keratoconjunctivitis treated with omalizumab: a cases series. PAI 2017,28:503-504.
14. Bielory L.: Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II. Ocular Allergy. J Allergy Clin Immunol 2000,106:1019-1032.
15. Mumcuoglu Y.K., Zavaro A., Samra Z. et al.: House dust mite and vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmologica 1988,196:175-181.
16. Bielory L., Meltzer E.O., Nichols K.K. et al.: An algorithm for the management of allergic conjunctivitis. Allergy Asthma Proc 2013, 34:408-420.
17. Jaanus S.D.: Oral and topical antihistamines:pharmacologic prpoerties and therapeutic potential in ocular allergic disease. J Am Optom Assoc 1998,69:77-87.
18. Bielory L.: Role of antihistamines in ocular allergy. Am J Med 2002, 113(Suppl.9A):34S-37S.

Scanned with OKEN Scanner

19. Scoper S.V., Berdy G.J., Lichtenstein S.J.et al.:Perception and quality of life associated with the use of olopatadine 0,2%(Pataday) in patients with active allergic conjunctivitis. Adv Ther 2007,24:1221-1232.
20. Ono S.J.,Lane K.: Comparisons of effects of alcaftadine and olopatadine on conjunctival epitelium and eosinophil recruitment in a murine model of allergic conjunctivitis. Drug Des Devel Ther 2011,5:77-84.
21. Abelson M.B., Gomes P., Crampton H.J. et al.: Efficacy and tolerability of ophtalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. Clin Ther 2004,26:35-47.
22. Bielory L.: Ocular allergy guidelines: a practical treatment algorithm. Drugs 2002,62:1611-1634.
23. Leonardi A., Borghesan F., Avarello A. et al.: Effect of lodoxamide and disodium cromoglycate on tear eosinopfil cationic protein in vernal keratoconjunctivitis. Br J Ophtalmol 1997,81:23-26.
24. Bielory B., Bielory L.: Over-the-counter migration of steroid use: impact on the eye. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014,14:471-476.
25. Niggeman B., Jacobsen L., Dreborg S. et al.: Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy 2006,61:855-859.
26. Calderon M.A., Penagos M., Sheykh A. et al: Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. Cochrane Database Syst Rev 2011, 7:CD007685.
27. Durham H.R., Riis B.: Grass allergen tablet immunotherapy reliefed individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. Allergy 2007,62:954-957.
28. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018,73:765-798.

Scanned with OKEN Scanner

URTICARIA ŞI ANGIOEDEMUL

- Urticaria acută însoțită sau nu de angioedem este fenotipul cel mai frecvent la copil. Clinic se caracterizează prin episoade de papule sau plăci eritematoase pruriginoase asociate sau nu cu edem al dermului, cu apariții pe o perioadă de maximum 6 săptămâni.

  În patogenie se înscriu: alergia mediată IgE (frecventă, asociată cu medicamente sau alimente, infecții virale, înțepături/muşcături de insecte) sau degranulanți mastocitari direcți. Prognosticul este favorabil cu remisiuni spontane (evoluție autolimitată) sau sub tratament antihistaminic asociat cu înlăturarea cauzei.

  Sub vârsta de 6 luni tratamentul simptomatic nu este încă precizat; administrarea antihistaminicelor din prima generație nu este recomandată în ghidurile terapeutice moderne.
- Fenotipul cronic de urticarie (aproximativ 1% din populație) asociată sau nu cu angioedem este subdivizat în:
  - urticaria cronică spontană cu patogenie posibil corelată cu alergia alimentară, aditivi, infecții de focar, infestații parazitare, infecții cu Helicobacter pylori sau mecanism autoimun.
  - urticaria cronică inductibilă prin factori fizici, mecanici, termici, expunere la soare sau acvagenică. Tratamentul cuprinde înlăturarea/reducerea expunerii la triggeri şi administrare îndelungată de antihistaminice non-sedative, a căror doză zilnică uzuală poate fi crescută până la de 4 ori, în condiții de siguranță. În absența răspunsului la tratament de 2-4 săptămâni cu antihistaminic în doze mari, se asociază omalizumab; în lipsă de răspuns, poate fi înlocuit cu ciclofosfamidă (dacă a fost exclusă urticaria vasculitică).

  Evoluția urticariei cronice este îndelungată (peste 6 săptămâni); pot apărea remisiuni spontane.

Scanned with OKEN Scanner

Urticaria este o stare patologică frecventă care afectează toate vârstele (mai ales copiii) având o exprimare clinică relativ monotonă pentru o paletă etiologică largă şi evoluţie variabilă.

Spectrul clinic foarte larg cuprinde diferite subtipuri de urticarie. Acelaşi bolnav poate prezenta două sau mai multe subtipuri de erupţie. În urticaria acută bolnavul acumulează zile simptomatice pe o durată mai mică de 6 săptămâni. În urticaria cronică erupţia cutanată evoluează mai multe zile pe săptămână într-o perioadă mai mare de 6 săptămâni.

Urticaria ± angioedem sau edem (în derm sau în mucoase), poate apare la toate grupele de vârstă ale copilăriei, inclusiv la sugar (1).

EPIDEMIOLOGIE

Frecvenţa reală a urticariei însoţită sau nu de angioedem este dificil de apreciat deoarece formele uşoare şi medii pot scăpa diagnosticului şi raportării. Studii populaţionale prin chestionar în care s-a luat în consideraţie chiar şi un singur episod de-a lungul vieţii, au evidenţiat o frecvenţă a urticariei acute, în grupuri populaţionale semnificative, de 15-23%, majoritatea corelată cu atopia, afectând în special copiii (6-7%).

Urticaria cronică are o frecvenţă de numai 0,5-5% şi corelaţie redusă cu atopia. În funcţie de asocierea angioedemului bolnavii pot prezenta concomitent urticarie şi angioedem (50%), numai urticarie 40% sau numai angioedem 10% (2).

ELEMENTE DE PATOGENIE ŞI CLINICĂ

Principalele celule efectoare sunt mastocitul din derm (care se activează şi răspunde prin degranulare sub diverşi stimuli) şi bazofilul din sângele periferic. Mediatorii eliberaţi prin degranulare sunt dominaţi cantitativ de histamină (mediator principal), factor activator plachetar, prostaglandine, leucotriene, citokine etc.

Agenţi capabili să inducă eliberarea histaminei din mastocite (3)

• Stimuli imunologici (non-citotoxici):

- legarea încrucişată a alergenului la IgE specifice fixate pe receptori mastocitari

- auto-anticorpi anti-IgE de tip IgG care leagă încrucişat porţiunea Fc a IgE fixată pe mastocit (30% din cazurile de urticarie cronică idiopatică) sau se leagă direct la receptorul FcεRI mastocitar (70% cazuri), chiar şi în absenţa IgE (nu competiţionează cu IgE pentru receptor)

Scanned with OKEN Scanner

- Compuşi activatori mastocitari rezultaţi din răspunsuri fiziologice exagerate: substanţa P, polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP).
- Medicamente: morfina, codeina, tubocurarina etc.
- Stimuli cito-toxici: activatori de complement (C5a, C3a), surfactanţi.
- Agenţi anafilactoizi: dextran, substanţe de radio-contrast, endotoxine.

La copil răspunsul mediat IgE este mai frecvent decât la adult; variabil se înscriu agenţi degranulanţi direcţi: infecţii virale, anafilatoxine, variate peptide/proteine, stimuli fizici.

Mediul creat prin degranularea mastocitară provoacă activarea terminaţiilor neuronilor senzoriali (cauză de prurit şi/sau senzaţie de arsură), vasodilataţie însoţită de extravazarea plasmei, activarea moleculelor de adeziune ale celulelor endoteliale şi recrutarea de celule inflamatorii (4).

În urticaria prin mecanism alergic (sensibilizare la alimente, medicamente, diverşi agenţi exogeni) infiltratul inflamator este dominat de eozinofile, sursă majoră de leucotrienă C4 şi de proteină cationică. Alte componente ale infiltratului inflamator sunt: neutrofile, mastocite, macrofage, celule T helper.

În urticaria cronică cu leziuni mai persistente, infiltratul inflamator conţine PMN (dominante numeric) şi eozinofile, fără prezenţa leziunilor de vasculită.

Bazofilele din sângele periferic contribuie la reacţia urticariană prin degranulare spontană şi participă, în piele, la faza tardivă a răspunsului alergic (după 6 ore de la provocarea cu alergen) (5).

Angioedemul care însoţeşte urticaria este rezultanta aceloraşi mecanisme patogenetice. Leziunile sunt produse majoritar de histamina eliberată din mastocitele dermice.

Trăsături histopatologice

Papula urticariană se caracterizează prin edem în dermul superior şi mijlociu, dilataţie a venulelor post-capilare şi limfaticelor în dermul superior, infiltrat perivascular cu eozinofile, celule T, macrofage, PMN, bazofile. În zona cutanată afectată de urticarie apare suprareglarea moleculelor de adeziune endoteliale, concentraţii crescute de neuropeptide şi factori de creştere.

În urticaria la presiune cu răspuns întârziat infiltratul inflamator este situat în dermul mijlociu şi inferior. Pereţii vasculari sunt intacţi, fără leziuni de necroză.

Dominaţia PMN şi prezenţa necrozei (leucocitoclazie sau depozite fibrinoide, depozite de complexe imune şi complement) este o trăsătură specifică a urticariei vasculitice (urticarie neutrofilică), integrată într-o suferinţă sistemică: sindrom Schnitzefler, lupus eritematos sistemic, sindroame ereditare autoinflamatorii febrile, boală Still (cu debut la adult).

Scanned with OKEN Scanner

Angioedemul este caracterizat prin aceleaşi modificări care se produc în dermul inferior şi subcutanat (6).

În urticaria cronică spontană infiltratul leucocitar, ca şi manifestările clinice, sunt similare cu cele din faza tardivă a reacţiei cutanate provocată de alergie. Dar, infiltratul inflamator conţine LTh2 cât şi LTh1 şi mediatori pro-inflamatori ca TFLP, Il-25, Il-33, peptid corelat cu gena calcitoninei, factor de creştere endotelială (6,7). Pielea aparent sănătoasă conţine infiltrat eozinofilic favorizat de suprareglarea moleculelor de adeziune şi de mediul citokinic inflamator (8).

Clasificare (7,9)

• Urticarie spontană ± angioedem

- *acută*, caracterizată prin apariţia spontană (fără intervenţia unui factor fizic) a elementelor urticariene asociate sau nu cu angioedem. Remisiunea elementului urticarian este rapidă, aspectul atacului fiind de erupţie pruriginoasă fugace. Valurile eruptive apar la intervale de timp variabile, într-o perioadă mai mică de 6 săptămâni.

- *cronică:*

= subtip cu apariţie spontană (fără intervenţia unui factor fizic), zilnică sau mai multe zile pe săptămână, cu evoluţie mai mică de 24 ore a elementului urticarian, însoţită sau nu de angioedem. În istoric aceste valuri eruptive s-au desfăşurat pe o perioadă mai mare sau egală cu 6 săptămâni, produse de cauze cunoscute sau nu.

= urticaria inductibilă, condiţie cronică de răspuns (la intervale variabile de timp) după acţiunea unui factor fizic cunoscut. Subtipuri de urticarie inductibilă:

dermografism simptomatic (urticaria factitia)
urticaria la frig
urticaria la presiune, cu debut întârziat
urticaria solară
urticaria prin expunere la căldură
angioedemul vibrator
urticaria colinergică
urticaria de contact
urticaria aquagenică

• Urticarie ± angioedem ca simptom, cu particularităţi lezionale şi evolutive, în boli cu istoric şi patogenie bine conturată; nu sunt considerate subtipuri ale urticariei. Se poziţionează la diagnosticul diferenţial cu urticaria acută cu apariţie spontană, urticaria cronică cu apariţie spontană şi urticaria inductibilă prin factori fizici.

Scanned with OKEN Scanner

Urticaria acută ± angioedem

Cauze:

• Alimente care pot fi implicate în reacție alergică mediată IgE, frecvența fiind corelată cu vârsta (6,9,10):

- la copilul mic: ou, lapte, soia, nuci, făină de grâu, alune, țelină, morcov.

- la copilul mare se adaugă cu o frecvență mai mare decât la copilul mic măr, pepene galben, kiwi, peştele, fructele de mare, nuci, alune; apare riscul urticariei acute prin alergie încrucişată. Peştele poate produce urticarie prin mecanism IgE dar şi prin agresiunea conținutului crescut în amine bioactive (histamina!), mai ales când este alterat.

Consumul de carne de vită, porc, miel sau carne de vânat, poate fi urmat după 3-6 ore de urticarie acută mediată IgE, alergenul fiind reprezentat de galactose-alfa-1,3-galactose (11).

• Medicamente. Penicilina, sulfamide, aspirina, antalgice, hipnotice şi tranchilizante, fenolftaleina, pot provoca urticarie ± angioedem prin diferite mecanisme imunologice sau non-imunologice.

Antibioticele beta-lactaminice pot induce urticarie ± angioedem prin reacție alergică mediată IgE la indivizii predispuşi.

Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt o cauză frecventă de urticarie şi angioedem acționând prin:

- mecanism non-imunologic corelat cu inhibiția ciclo-oxigenazei-1; urticaria (frecventă la adult) ± angioedem (mai frecvent la copil) cu apariție la 24 ore de la consum. Aceste manifestări pot fi induse de oricare tip de AINS prin reacție de hipersensibilitate încrucişată, non-selectivă, la diverse molecule, ca rezultat al scăderii nivelului de prostaglandină E2 şi supraproducerii de leucotriene.

- urticarie ± angioedem şi anafilaxie prin sensibilizare specifică la un anumit AINS, manifestată ca urticarie cronică spontană (corelată cu ingestia medicamentului). În absența terenului atopic toleranța pentru medicament apare după 4-6 ani la peste 50% cazuri (12).

Unele medicamente pot determina diferite leziuni cutanate cu altă patogenie; de exemplu pot determina urticarie ± angioedem şi prin mecanisme tip boala serului cu debut după 7-21 zile, concomitent cu febră, artralgii, adenopatii.

Inhibitorii enzimei de conversie pot produce angioedem prin mecanism bradikininic.

• Insecte. Manifestările cutanate sunt produse în special de componenți iritanți sau vaso-activi din salivă (histamină, acetilcolină, kinine) şi, mai rar, prin mediere IgE. Urticaria, angioedemul, pruritul, se pot generaliza plecând de la locul de înțepătură. Uneori evoluția este severă asociind anafilaxie

Scanned with OKEN Scanner

provocată de insecte care înțeapă (himenoptere - albină, diverse tipuri de viespe, furnica roşie). Insectele care muşcă provoacă urticarie papuloasă.

• Infecții: bacteriene (streptococ), micoplasma, virale (virusuri hepatitice, virus Epstein-Barr, coxsackie A şi B, ECHO), parazitare (ascaris, ankilostoma, echinococcus, fasciola, hilaria, schisostoma, strongiloides, toxocara, trichinella), fungice (dermatofiți, candida). Infecțiile virale în 22-28% cazuri preced urticaria spontană acută.

• Alergie de contact: latex, polen, saliva animalelor, urzica, omida, acid benzoic, acid sorbic etc.

• Reacții transfuzionale: sânge, derivate de sânge, imunoglobuline administrate intravenos.

• Degranulanți mastocitari direcți (prin mecanism non-imun): căpşuni, narcotice, polimixina, detubocurarina, dextran, substanțe cu penetrație directă transcutanată din fructe de mare, molie, fluturi, tarantula etc. (13).

Urticaria cronică

Diagnosticul de urticarie cronică este stabilit când leziunile au apărut mai multe zile pe săptămână (sau mai rar), într-o perioadă mai mare de 6 săptămâni. Se exclud situațiile în care urticaria este produsă de agenți fizici şi recurențele de urticarie acută prin expunere la agenți specifici cunoscuți.

Angioedemul se asociază la aproximativ jumătate din cazurile de urticarie cronică. Apariția angioedemului fără urticarie poate fi provocată de o alergie dar recurența aduce suspiciunea de angioedem ereditar (10).

Subtipuri de urticarie cronică ± angioedem (6)

Urticaria cronică spontană ± angioedem are o frecvență de 30% în totalul urticariilor cronice şi este caracterizată de erupție pruriginoasă recurentă, angioedem sau ambele pe o durată ≥ 6 săptămâni. Este provocată de cauze cunoscute sau necunoscute (Ghidul EAACI/GAL²LEN/EDF/WAO 2013).

• În fenotipul clasic cunoscut ca urticarie cronică idiopatică valurile eruptive **nu** sunt însoțite de modificări de laborator sau de prezența altor simptome sistemice. Datele din istoric pot sugera legătura episoadelor urticariene cu alergia alimentară, pseudo-alergia prin consum de aditivi, factori fizici, infecții de focar (14).

Urticaria cronică spontană cu apariție zilnică sau aproape zilnică poate fi urmarea unei reacții alergice mediată IgE sau poate fi suspectată o reacție de hipersensibilizare non-alergică (pseudo-alergie) declanşată de ingrediente şi/sau aditivi alimentari (salicilați dietetici, benzoați, acid sorbic, coloranți azoici etc.). Există şi aditivi furnizați natural de diverse tipuri de fructe, vegetale, condimente, cu variații considerabile în cadrul aceluiaşi tip, dependente de modul şi locul de cultivare sau vechimea fructului. Aditivii pot acționa sinergic şi pot interacționa cu alte ingrediente alimentare. În absența

Scanned with OKEN Scanner

testelor cutanate sau a unor markeri in vitro diagnosticul se confirmă prin dieta de eliminare a pseudo-alergenilor.

În reacţii pseudo-alergice şi intoleranţe debutul urticariei este mai lent, la 6-24 ore după contact (50% în 6 ore) cu durata erupţiei de câteva zile în condiţiile evitării unui alt contact cu agentul cauzal.

• Urticaria cronică spontană asociată cu modificări specifice de laborator.

- prezenţa auto-anticorpilor de tip IgG, activatori de complement, orientaţi anti-subunitate alfa a receptorului IgE (FcεRI) şi auto-anticorpi anti IgE. Prezenţa acestor anticorpi, încă neexplicată, este evidenţiată prin pozitivitatea testării cutanate cu ser autolog (prezenţa frecventă a dermografismului poate fi cauză de rezultat fals). Testul este pozitiv la aproximativ 30% din cazurile cu urticarie cronică idiopatică; semnificaţia prognostică este neclară (15).

- prezenţa anticorpilor anti-tiroglobulină sau anti-antigen derivat miscrosomal a fost raportată la 12% din totalul cazurilor de urticarie cronică spontană vs. 3-6% în populaţia generală (neasociată cu semne şi simptome de tiroidită autoimună). Această situaţie poate fi un semnal pentru dezvoltarea unei autoimunităţi deoarece s-a obţinut remisiunea urticariei la unii bolnavi prin tratament cu hormoni tiroidieni. Aproximativ jumătate din cazuri prezintă anomalii ale funcţiei tiroidiene sau tiroidită primară Hashimoto (Lanigan S.W. 1987 citat de 9). De asemenea au fost propuşi ca implicaţi patogenetic anticorpi de tip IgE faţă de tiroidperoxidază (16).

• Urticarie cronică spontană însoţită de unele manifestări generale ± modificări de laborator:

- infestaţia parazitară la bolnavi cu dureri abdominale cronice şi eozinofilie în context epidemiologic.

- infecţii de focar: dentar, otic, nazal, faringian.

- infecţia cu helicobacter pylori.

- diverse stări patologice gastrointestinale însoţite de inflamaţie (gastrită, reflux gastroesofagian).

În toate formele de urticarie cronică spontană descrise, elementele urticariene (însoţite sau nu de angioedem) sunt pruriginoase, palpabile, cu margini proeminente, cu mărimi şi contur divers, cel mai frecvent rotunde, dispar la vitropresiune. Leziunea subiacentă constă într-un infiltrat inflamator non-necrozant, perivascular, cu celule mononucleare (fără de vasculită necrozantă) (17). Remisiunea este mai lentă decât în urticaria acută. În leziune a fost semnalată supra-expresia filaggrinei, corelată cu severitatea bolii (18). Angioedemul se asociază la aproximativ 50% cazuri. Se exclud recurenţele de urticarie determinate de agenţi specifici, acestea încadrându-se în urticaria cronică inductibilă.

Scanned with OKEN Scanner

Urticaria inductibilă (poate coexista cu urticaria cronică spontană).

• Urticarie provocată de stimuli mecanici.

- Dermografismul imediat (urticaria factitia) sau întârziat (rar) se caracterizează prin apariția unei proeminențe liniare după frecarea sau zgârierea ușoară a pielii. Substratul este o vasoconstricție reflexă urmată de prurit, eritem și imediat de edem liniar secundar vasodilatației și extravazării plasmei. Cauza poate fi necunoscută (dermografism idiopatic) sau cunoscută încadrându-se ca dermografism alergic, dermografism secundar infecțiilor virale sau după medicamente. Poate fi o manifestare izolată, poate acompania urticaria cronică spontană sau urticaria de cauze fizice (exemplu: urticaria la frig).

- Urticaria și angioedemul induse de presiune, cu debut întârziat. Debutează la cel puțin 2 ore prin durere profundă, urmată de edem dureros, în zona expusă la presiune (palme, plante, fese, la presiuni provocate de haine). Uneori asociază oboseală, febră, artralgie, cefalee, leucocitoză. Se poate asocia urticaria spontană, ceea ce imprimă bolii un aspect polimorf (9).

- Urticaria și angioedemul induse de presiune, cu debut imediat. Apare la 1-2 minute după presiune. Uneori este asociată cu sindrom hipereozinofilic.

• Urticaria prin stimuli termici.

- Urticaria determinată de frig apare la 3-5 minute pe zona expusă, cu aspect de eritem delimitat, pruriginos, care dispare în 5-15 minute. Dacă tot corpul este expus la frig (exemplu înotul în apă rece) se eliberează masiv mediatori vasoactivi care produc hipotensiune arterială, pierderea conștienței și chiar deces. Forma primară a urticariei la frig la copii se asociază cu AB, RA și are potențial de agravare până la anafilaxie. A fost corelată cu expunerea la medicamente sau cu infecții virale. Poate fi tranzitorie (19).

- Urticaria localizată provocată de căldură este rară la copil.

• Urticaria colinergică.

Este frecventă la copii. Stimularea colinergică poate apare prin expunere la căldură, efort, duș fierbinte, transpirații, emoții. Efectorii sunt fibrele colinergice care inervează musculatura pe calea nervilor parasimpatici și cele ale glandelor sudoripare care însoțesc fibrele simpatice.

În forma clinică provocată de expunerea la căldură debutul urticariei se asociază cu creșterea histaminemiei. Elementele urticariene sunt mici, proeminente, pruriginoase și dispar în 30-60 minute după încetarea stimulului; în stimulări puternice se poate asocia salivație, wheezing, lăcrimare, sincopă. Va fi diferențiată de anafilaxia indusă de efort care poate asocia angioedem, wheezing, uneori sincopă. Dacă evoluția urticariei colinergice este prelungită

Scanned with OKEN Scanner

poate fi confundată cu mastocitoza cutanată sau cu o erupție medicamentoasă (20).

• Urticaria solară se dezvoltă în câteva minute în aria cutanată expusă la soare. Patogenetic se delimitează tipuri care depind de lungimea de undă a luminii care atinge tegumentul, tipuri corelate cu abilitatea sau inabilitatea de a fi transferată prin serul care conține IgE şi tipurile cu substrat genetic corelate cu eroare a metabolismului protoporfirinei 9 (protoporfiria eritropoetică). Tipurile corelate cu eroare genetică pot fi confundate cu urticaria solară deoarece pruritul şi arsura debutează imediat după expunerea la soare. Diferența o face prezența protoporfirinelor în urină şi fluorescența globulelor roşii expuse la lumina ultravioletă (10).

• Urticaria de contact este o reacție inflamatorie papuloasă, pruriginoasă, care apare în câteva minute sau ore la indivizi predispuşi, după contactul pielii sănătoase/lezate sau al mucoaselor, cu anumite substanțe: de origine animală, legume, substanțe chimice utilizate în industrie, substanțe care intră în compoziția cosmeticelor sau a medicamentelor cu aplicație topică.

Intensitatea variază de la o reacție locală circumscrisă la urticarie generalizată sau asociază o reacție sistemică severă.

Urticaria de contact se poate manifesta atipic ca eritem pruriginos sau numai prurit. Uneori contactele repetate cu agentul cauzal favorizează o eczematizare secundară sau se asociază unei eczeme preexistente.

În funcție de patogenie urticaria de contact se poate produce prin (21):

- mecanism non-imunologic, independent de anticorpi sau complement, prin acțiune directă vasculară sau prin degranulare mastocitară.

- mecanism imunologic mediat IgE la indivizi sensibilizați; în unele cazuri intervin IgG, IgM sau activarea complementului pe cale alternă. Acest tip de urticarie de contact are o frecvență mai redusă.

- uneori substratul patogenetic este greu de precizat.

• Alte cauze de urticarie ± angioedem: boli paratiroidiene, tiroidiene, policitemia vera, sindromul hemolitic-uremic, urticaria ciclică precedând menstrele (poate fi o dermatită indusă de progesteron).

Boli cu patogenie distinctă – cauză de urticarie ± angioedem cu evoluție recurentă

Mastocitoza cutanată maculo-papuloasă (urticaria pigmentosa)

Se însoțeşte de episoade recurente de urticarie asociind sau nu manifestări sistemice, în prezența hiperplaziei celulelor mastocitare din măduvă sau din alte organe. Clinic urticaria se asociază cu rinită, simptome gastrointestinale, bronhospasm, episoade de anafilaxie însoțite de creşterea exa-

Scanned with OKEN Scanner

gerată a histaminei şi triptazei în plasmă, nu se produce obstrucţia căilor aeriene superioare. Evoluează cu perioade de acalmie (6,22).

Urticaria vasculitică. Leziunile urticariene şi angioedemul sunt asemănătoare urticariei cronice spontane dar apar mai rar, persistă mai mult de 3 zile cu aceeaşi localizare, se însoţesc de senzaţie de arsură mai frecvent decât prurit, asociază uneori artralgie şi oboseală. Urticaria vasculitică poate fi un simptom în conectivite, hepatite virale, reacţii induse de medicamente. *Forma hipocomplementemică*, prin formare de auto-anticorpi precipitanţi de tip IgG anti-C1q, se însoţeşte de manifestări sistemice severe.

Examenul histopatologic evidenţiază leziuni necrozante ale vaselor mici în dermul papilar şi reticular, asociate sau nu cu depozite fibrinoide perivascular şi interstiţial; infiltratul inflamator celular este bogat în neutrofile (13).

Sindroame febrile periodice cu urticarie şi artrită (23).

• Sindroame periodice febrile ereditare cu transmisie autosomal recesivă: febra mediteraneană familială, boli prin deficienţa mevalonat-kinazei (hiperimunoglobulinemia D, aciduria metilvalonică).

• Sindroame febrile periodice cu transmisie autosomal dominantă:

- sindromul periodic asociat deficitului receptorului factorului de necroză tumorală (TRAPS)

- familia de sindroame urticariene auto-inflamatorii, denumite criopirinopatii, sunt provocate de mutaţiile genei codante ale criopirinei. Se manifestă prin atacuri (durata de 2-14 zile) de urticarie, febră recurentă, artralgie sau artrită, oboseală, cefalee, inflamaţie oculară (conjunctivită complicată cu nevrită optică şi uveită). Din această familie fac parte:

= criopirinopatia severă cu debut neo-natal (boală inflamatorie multisistemică) şi pronostic sever; antagonizarea receptorului Il-1 cu anakinra a fost însoţită de succes în prevenţia atacurilor (24).

= sindromul auto-inflamator familial indus de frig (sindromul Muckle-Wells) produs de mutaţie a genei CIASI1 cu transmisie autosomal dominantă. Clasic maladia era denumită urticarie familială la frig. După 2-4 ore de la expunerea generalizată la frig apare erupţie urticariană, artralgii, atacuri de febră, conjunctivită, însoţite de leucocitoză. Având o patogenie genetică bine conturată şi urticarie însoţită de manifestări sistemice, nu este clasificată alături de celelalte forme de urticarie la frig. Crioproteinele izolate pot transfera (transfer prin ser) sensibilitatea la frig şi pot activa cascada complementului după incubaţie cu plasmă normală (19,25).

În toate aceste boli debutul se situează la vârsta tânără (1-20 de ani).

Scanned with OKEN Scanner

• Sindromul Schnitzler se caracterizează prin urticarie cronică nepruriginoasă, dureri osoase, artralgii sau artrite, limfadenopatie, febră recurentă, gamapatie IgM (valori serice mai mari de 10g/l). S-a raportat la grupa de vârstă 13-71 ani.

Recunoașterea bolii, frecvent tardivă, se bazează pe asocierea urticariei cronice cu aspect de papule sau plăci 0,5-3 cm, roz-palide care apar zilnic și dispar în 12-24 ore fără sechele, uneori angioedem (rar), febră recurentă, artralgie/artrită episodică, dureri osoase (frecvent os iliac, tibie), limfadenopatie, hepatosplenomegalie, oboseală, scădere în greutate. Patognomonice sunt urticaria și gamapatia IgM asociind cel puțin două din simptomele menționate. Investigațiile menționează un sindrom inflamator (leucocitoză, VSH accelerat), proteinurie și perturbări imune manifestate prin gamapatie IgM, nivele crescute ale IL-12, IL-6, GM-CSF, G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*), modificări radiologice osoase prezente uneori.

Patogenia nu este clară. Folosind anticorpi anti-idiotip (Ac monoclonali IgM) s-a demonstrat existența unei depozitări de paraproteină IgM în țesuturile afectate, formare de complexe imune și activarea complementului. Urticaria și febra se asociază cu valori crescute ale IL-1α și frecvent, cu autoAc de tip IgG specifici. Rolul important patogenetic al IL-1α este susținut de obținerea unor remisiuni complete prin antagonizarea IL-1α și IL-1β cu anakinra.

Evoluția sindromului Schnitzer este cronică; nu s-au raportat remisiuni spontane. Complicații raportate: limfom limfoplasmocitar, macrogobulinemie Waldenstrom, mielom IgM (26).

Sindrom Gleich's - angioedem episodic cu eozinofilie.

Sindrom Well's - dermatită granulomatoasă cu eozinofilie (celulită eozinofilică), leucocitoză.

Urticaria cronică și fibromialgia este cunoscută ca sindrom al durerii cronice cu afectare multiorganică. Nervii cutanați disfuncționali eliberează neuropeptide degranulante mastocitare, cauză de urticarie cronică asociată durerii cu o frecvență considerabilă (16-70%).

DIAGNOSTIC

Obiectivele anamnezei în urticarie ± angioedem (6)

• Vârsta debutului urticariei, frecvența și durata unui episod, factorii cauzali suspicionați.

• Variațiile diurne, relația cu anumite momente ale zilei sau cu preocupările (week-end), vacanță, călătorii, preocupări, hobby, relația cu alimen-

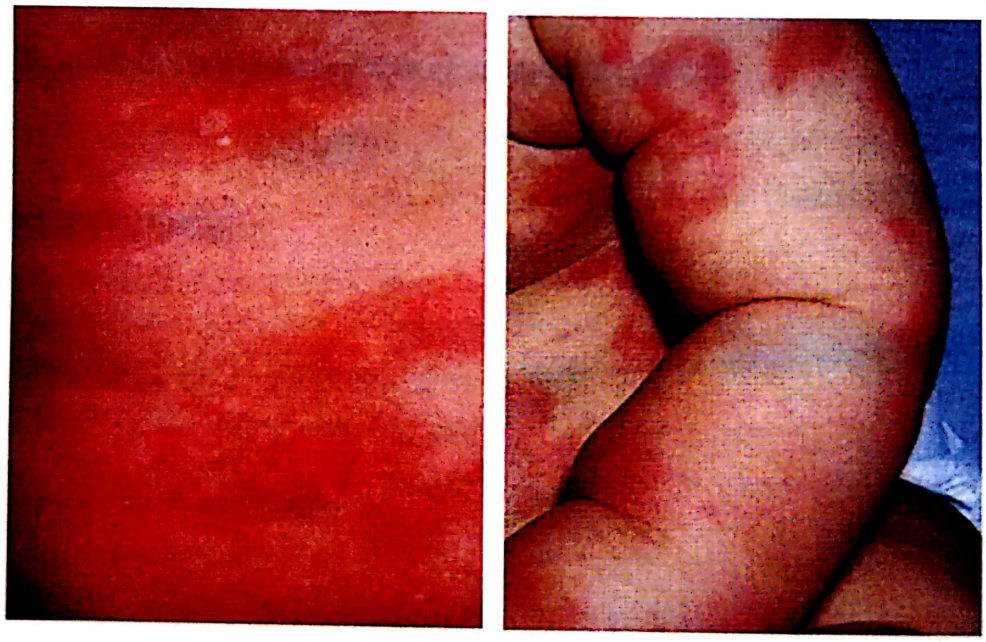
Scanned with OKEN Scanner

tația, cu medicamente, cu ciclul menstrual, cu expunerea la fumat (tutun parfumat sau canabis).

- Distribuția, forma şi dimensiunea leziunilor urticariene, asocierea angioedemului, prezența pruritului sau a senzației de arsură, alte simptome asociate.
- Istoricul familial şi personal privind atopia şi prezența urticariei; istoricul altor boli (alergii anterioare, infecții, boli psihosomatice şi psihiatrice), implanturi chirurgicale, accidente ale anesteziilor, tratamente medicamentoase anterioare (doze, durata).
- Patologie gastrointestinală din istoric şi/sau concomitentă cu urticaria.
- Impactul urticariei asupra calității vieții şi a statusului emoțional, corelația cu stresul.
- Proceduri de diagnostic şi tratamente anterioare/rezultatele lor.

Examinarea clinică

Urticaria tipică este o erupție cutanată generalizată cu apariție rapidă, acompaniată sau nu de angioedem. Elementele urticariene de mărimi şi forme variabile prezintă margini eritematoase (eritem reflex) şi centrul uşor proeminent (edem), sunt pruriginoase sau uneori dau o senzație de arsură şi dispar la vitropresiune (Fig.1).



a b

Fig. 1. Urticarie acută
a – papule eritematoase cu tendință la confluență
b – erupție inelară

Erupția este fugace, durata elementului urticarian depinde de etiologie, de la 20 minute la 3 ore (rar 24 de ore). Erupția poate avea aspect

Scanned with OKEN Scanner

rotund, ovalar, serpiginos, elementele pot fi multiple sau pot conflua. Erupția lineară este relativ frecventă (aproximativ 40%) în urticaria cronică; când nu este însoțită de elemente urticariene aparține dermografismului. Atacurile pot fi zilnice sau la intervale variabile, însoțite sau nu de simptome sistemice (oboseală, indigestie). Leziunea urticariană interesează dermul superior.

Angioedemul care însoțește urticaria este o edematiere brutală în dermul profund și subcutanat sau în submucoasă, frecvent asimetrică, dureroasă, rareori pruriginoasă. Se localizează la față, buze, limbă, extremități, organe genitale. Angioedemul alergic, frecvent, însoțește urticaria. Poate apare izolat când trebuie diferențiat de angioedemul ereditar, angioedemul indus de medicamente sau idiopatic (7). Rezoluția este mai lentă decât a erupției urticariene (aproximativ 72 ore) (6).

Investigații în urticaria cronică ± angioedem

Anamneza și examenul clinic sugerează fenotipul de urticarie ± angioedem, orientând investigațiile în funcție de categoria patogenetică suspectată (1,9,10).

- În reacții adverse alimentare și medicamentoase cu mecanism imun sau non-imun diagnosticul este precizat prin: eliminarea agentului incriminat (dietă cu excluderea alimentului alergizant pentru 6 săptămâni, dietă cu excluderea pseudo-alergenilor 3 săptămâni), teste cutanate alergologice, probe de provocare.
- Autoimunitatea poate fi depistată prin testare cutanată cu ser autolog sau plasmă; determină prezența autoanticorpilor anti receptor IgE (FcεRI) și anti IgE. Acest test explorează de fapt prezența oricărui tip de factor eliberator de histamină, deci nu este specific pentru prezența autoanticorpilor. În funcție de contextul clinic se dozează anticorpii antitiroidieni (anti microsomali, anti tiroglobulină), anticorpii anti-hormon stimulant tiroidian și alți autoanticorpi.
- Testul de activare a bazofilelor (recoltate de la un donator) în prezența serului bolnavului este util pentru diagnosticul urticariei, evaluarea stadiului de activitate și evaluarea răspunsului la tratament cu ciclosporină sau omalizumab.
- Prezența unei infecții (bacteriană, virală, fungică și infestații parazitare) este depistată prin examene serologice, culturi, examene microscopice a diverselor produse patologice.
- Pentru a diagnostica o vasculită cutanată sunt necesare: biopsie cutanată, CH50, C1q, C4, C3, factor B, imunofluorescență pe țesut, anticorpi antinucleari, crioglobuline.

Scanned with OKEN Scanner

• Investigațiile necesare diagnosticului urticariilor prin factori fizici sunt adaptate cauzei suspicionate:

- provocată mecanic:
  = dermografism: frecarea tegumentului (cu spatula sau cu unghia)
  = urticaria la presiune
    # cu debut întârziat: apăsarea pe coapsă sau umăr timp de 10-15 minute cu o curea de care atârnă la ambele capete câte un sac de nisip sau vas cu lichid. Pozitivitatea se manifestă după câteva ore prin erupție lineară sau edem.
    # cu debut imediat: erupția apare la câteva minute de la începutul presiunii.
- provocată prin factori termici:
  = urticaria la frig: se plasează un cub de gheață pe o extremitate pentru 3-5 minute; pozitivitatea se manifestă prin prurit şi eritem înconjurător. Reîncălzirea pielii apare după 5-15 minute.
  = sindrom auto-inflamator familial la frig: expunerea generalizată la curent de aer rece câteva minute este urmată după 2-4 ore de apariția urticariei şi simptomelor sistemice.
  = urticaria solară: expunerea la diverse lungimi de undă de ultraviolete sau expunerea la soare, dozarea protoporfirinei în hematii, a protoporfirinei şi coproporfirinei în fecale.
  = urticaria localizată provocată de căldură: aplicarea pe piele a unui tub cu apă caldă timp de 5 minute.
  = urticaria aquagenică: aplicarea unui prosop umezit cu apă la 37°C timp de 30 minute.

• Urticaria de contact: test epidermic deschis, în caz de negativitate test epidermic închis (ocluzie cu patch-test); dacă testele anterioare au fost negative se recomandă test intradermic (înțepare, zgâriere, injectare).

• Urticaria pigmentosa: test pentru dermografism, biopsie cutanată.

• Alte investigații necesare diagnosticului de urticarie cronică ± angioedem de cauză necunoscută (9):

- screening: hemoleucograma, VSH, proteina C-reactivă.
- teste opționale: teste funcționale hepatice, examen coproparazitologic, probe de provocare fizică.
- teste sugerate de asocierea simptomelor sistemice: biopsia cutanată, anticorpi antinucleari, CH50, factorul reumatoid, crioglobulinele, examen serologic pentru hepatite virale.
- examen genetic.

• Chestionare de calitatea vieții, consult psihologic, psihiatric.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Aplicarea unui scor clinic de severitate orientează introducerea tratamentului şi supravegherea evoluției:

Scor	Elemente urticariene	Prurit
0	nici unul	absent
1	uşoară (< 20 elemente/24 ore)	uşor (nesupărător)
2	moderată (20-50 elemente/24 ore)	moderat (nu perturbă activitatea sau somnul)
3	intensă (> 50 elemente/24 ore sau arii largi, confluente	intens, sever, scade calitatea vieții

Suma scorului obținut zilnic (0-6) timp de o săptămână (în forma severă valoare ≥ 42) (1).

Identificarea şi eliminarea cauzei subiacente, eliminarea triggerilor

• Eradicarea infecțiilor şi tratamentul proceselor inflamatorii asociate urticariei care pot fi: cauza, factorul agravant sau o patologie asociată fără legătură cu urticaria. Eradicarea infecțiilor nazo-faringiene, a infecțiilor şi infestațiilor tractului gastrointestinal cu helicobacter pylori, candida, paraziți, ameliorează tabloul clinic. De asemenea este important tratamentul unor procese inflamatorii gastrointestinale care au fost corelate cu urticaria cronică spontană: gastrita, esofagita de reflux, inflamația căilor şi vezicii biliare (27,28).

• Evitarea medicamentelor care pot provoca o reacție de hipersensibilizare imunologică, non-imunologică sau pot declanşa/agrava o urticarie cronică preexistentă (de exemplu AINS).

• În urticaria inductibilă evitarea stimulilor previne apariția. Uneori pragul foarte scăzut de acțiune al factorului trigger face imposibilă prevenția. În dermografismul sever hainele prea strâmte sau aspre pot produce o erupție pruriginoasă care poate fi confundată cu urticaria cronică spontană.

În anumite subtipuri de urticarie fizică se poate obține pe termen scurt o inducție a toleranței prin expunere la factorul specific: expunere 3 zile la raze ultraviolete în urticaria solară, baie/duş rece zilnic în urticaria la frig. Toleranța obținută este de scurtă durată dacă nu se aplică zilnic stimulul respectând pragul de toleranță determinat (6).

Scanned with OKEN Scanner

• Reducerea cantitativă a auto-anticorpilor prin plasmafereză este o metodă costisitoare rezervată formelor severe de urticarie cronică spontană; aduce un beneficiu clinic temporar.

Tratament dietetic

La copil, mai frecvent decât la adult, urticaria poate fi indusă de o alergie alimentară. Tratamentul constă în *identificarea şi eliminarea alimentului alergizant*, cu rezultat favorabil vizibil în una-două zile; concomitent va fi explorat pentru identificarea altor cauze asociate implicate în declanşarea şi întreţinerea reacţiei alergice (vezi şi capitolul Alergia alimentară).

În cazul suspicionării unei reacţii adverse la ingrediente şi aditivi alimentari se recomandă, atât ca diagnostic cât şi ca tratament, *dieta fără pseudo-alergeni.*

Remisiunea urticariei cronice apare în interval de 3 săptămâni şi, ca tratament trebuie continuată timp de 3-6 luni. Rezultatele sunt influenţate de obiceiurile alimentare regionale.

Exemplu de dietă fără pseudo-alergeni (29):

• Sunt strict interzise toate alimentele care conţin conservanţi, coloranţi sau antioxidanţi (vor fi suspectate toate tipurile de alimente procesate industrial).

• Alimente de bază:

- permise: pâine fără conservanţi, cartofi, orez, cereale neprocesate, făinuri.

- interzise: toate celelalte variante (exemplu chips-uri de cartofi, tăiţei).

• Grăsimi:

- permise: unt, uleiuri de plante presate la rece.

- interzise: alte surse de grăsime (exemplu margarina).

• Lapte/derivate:

- permise: lapte proaspăt, smântână, brânză albă, gouda nematurată.

- interzise: toate celelalte forme.

• Carne, peşte, ouă:

- permise: carne proaspătă.

- interzise: toate celelalte forme inclusiv fructele de mare.

• Legume:

- permise: toate, cu excepţia celor listate ca interzise.

- interzise: anghinare, mazăre, ciuperci, rubarba, roşii, măsline, toate variantele de ardei dulce (capia, ardei gras).

• Ierburi-condimente şi condimente:

- permise: sare, zahăr, arpagic.

- interzise: toate celelalte.

• Dulciuri:

Scanned with OKEN Scanner

- permise: nici una cu excepția mierii de albine.
- interzise: toate celelalte inclusiv guma de mestecat.

• Băuturi:
- permise: lapte, apă.
- interzise: toate celelalte.

• Fructele sunt interzise toate pentru 2 săptămâni, apoi se introduc prin tatonarea toleranței digestive.

Rezultatele favorabile apar la mai mult de 30% din bolnavi după 5-14 zile de respectare a acestei diete. Eşecurile sunt datorate frecvent asocierii altor cauze de declanşare/întreținere a urticariei cronice, de efectul sinergic al aditivilor (interacțiunea cu aditivi naturali). Aderența bolnavilor la această dietă se obține cu dificultate.

Tratament medicamentos

Obiectivul constă în reducerea efectelor mediatorilor eliberați din mastocite şi bazofile (histamina, PAF, lecotriene, citokine). Rezultatul tratamentului este condiționat de încadrarea diagnostică corectă şi înlăturarea triggerilor.

Ghidurile EAACI/GA'LEN/EDF/WAO au recomandat următorul algoritm (1,6):

- Prima linie de tratament: antihistaminice (AH1) moderne, din a doua generație, în *doza uzuală* (vezi capitolul Tratamentul farmacologic şi imunoterapia specifică în bolile alergice.).

- A doua linie de tratament devine necesară dacă simptomele persistă după 2-4 săptămâni de administrări corecte a unui antihistaminic din prima linie asociat cu măsurile de evitare a factorilor declanşanți. Constă în *creşterea de 4 ori a dozei uzuale de AH1 din prima linie.*

- A treia linie de tratament este necesară dacă simptomele au persistat 1-4 săptămâni, sub tratamentul din linia a doua. Constă în adăugarea unuia din medicamentele: *montelukast Na, omalizumab, ciclosporină*, dacă apar exacerbări pe fondul tratamentului cronic se recomandă corticoterapie sistemică în cure scurte (10 zile),.

Trecerea de la o linie terapeutică la alta poate fi mai rapidă dacă simptomele sunt intolerabile.

În urticaria cronică administrarea zilnică, cronică, cu durata de câțiva ani a antihistaminicelor, evită/reduce descărcarea mastocitară spontană indusă frecvent de factori necunoscuți. Acest efect este datorat afinității preferențiale a AH1 pentru starea inactivă (agonist invers) a receptorului specific (30).

La copii, peste vârsta de 6 luni, sunt recomandate antihistaminicele din generația a doua deoarece sunt non-sedative, au efect anticolinergic redus şi

Scanned with OKEN Scanner

au un bun profil de siguranță. Se administrează o singură dată pe zi (pot fi administrate ziua), devin active în câteva ore și au un timp de înjumătățire lung, persistând până la 48 de ore.

Pentru tratament pe termen lung al urticariei cronice la copii se recomandă: cetirizina, levo-cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, rupatadina, bilastina; eficacitatea și tolerabilitatea pe termen lung au fost bine stabilite. *Ghidul EAACI/GALEN²/EDF/WAO 2018 recomandă pentru urticaria cronică același algoritm terapeutic la adulți și copii.*

Prin recomandare fermă este descurajată administrarea la copii a antihistaminicelor din prima generație. Tratamentul antihistaminic la sugari în primele 6 luni de viață nefiind clarificat, mulți practicieni administrează antihistaminice din prima generație care au un profil de siguranță mai redus decât cele din a doua generație (sunt necesare clarificări în această problemă).

Tratamentul cu antihistaminice din generația a doua la gravida cu urticarie nu a afectat creșterea și dezvoltarea normală a fătului, studiile sugerând administrarea în condiții de siguranță a loratadinei, desloratadinei, cetirizinei și levocetirizinei (Weber-Schoendorfer C. 2008 și Schwartz E.B.M.M. 2008 citați de 1).

Staievskaia M. și colab. (2010) au dovedit beneficiul terapeutic în urticaria cronică, în condiții de siguranță, a creșterii de 4 ori a dozelor uzuale ale desloratadinei și levocetirizinei. Administrarea dozei cvadruple de antihistaminic timp de 1-4 săptămâni (pentru a obține efect maxim) este urmată de re-evaluări la fiecare 3-6 luni pentru a surprinde o eventuală remisiune spontană a urticariei cronice. Efectul acestor creșteri de doză s-a dovedit mai bun decât cel al administrării concomitente a diferite tipuri de antihistaminice din a doua generație, administrate în doze uzuale (31).

În linia a treia de tratament se alege pentru asociere unul dintre medicamentele care se adresează altor relee patogenetice ale urticariei cronice:

- antagonizarea receptorilor leucotrienelor (montelukast Na); controversată în ghidurile moderne.

- anticorpii anti IgE (omalizumab) asociați la doze maxime de AH1, și-au dovedit eficiența în tratamentul urticariei cronice refractare la antihistaminice, independent de valoarea serică a IgE: urticaria cronică spontană, urticaria idiopatică, urticaria colinergică, urticaria la frig, urticaria solară, urticaria la cald, dermografism, urticaria la presiune cu debut întârziat. Omalizumab reduce nivelul seric al IgE, reduce expresia receptorilor cu afinitate înaltă ai mastocitelor și bazofilelor, mobilizează IgE pre-legate la receptor, reduce infiltratul celular inflamator (32,33).

Răspunsul bun (majoritatea bolnavilor) sau cel puțin parțial, a fost obținut la bolnavi cu valori crescute ale IgE și nivel crescut al expresiei

Scanned with OKEN Scanner

FcεRI; un procent redus de bolnavi cu urticarie cronică spontană au fost refractari la acest tratament (34).

Pe de altă parte Straesser M.D. şi colab. 2018 au raportat o frecvență de 48% a răspunsului bun la omalizumab la bolnavi cu valoare serică scăzută a IgE. Aceste rezultate divergente ar putea fi explicate prin existența celor două tipuri de autoimunitate în urticaria cronică spontană: tip I autoimunitate cu IgE specifice față de autoantigeni şi tip IIb prin autoanticorpi IgG anti-FcεRI, activatori mastocitari. Valoarea crescută a IgE serice poate fi orientativă pentru introducerea tratamentului cu omalizumab în urticaria cronică spontană (35).

- ciclosporina A, inhibitor al descărcării histaminei din bazofile este un tratament rezervat numai cazurilor de urticarie cronică severă, refractară la combinația doză cvadruplă de antihistaminic-omalizumab. Se administrează cu prudență la copii datorită agresivității efectelor secundare, evaluând frecvent concentrația serică a ciclosporinei, funcția renală, tensiunea arterială. Raportul risc/beneficiu este în favoarea ciclosporinei comparativ cu cel din administrarea pe termen lung a corticosteroizilor (36).

- corticoterapia în administrare topică nu este benefică în urticaria cronică; unele rezultate s-au obținut în urticaria prin presiune, localizată pe talpă. Corticoterapia orală se asociază în cure scurte (10 zile) în exacerbările urticariei apărute pe fondul tratamentului cronic cu antihistaminice. În urticaria vasculitică ± angioedem se obțin rezultate favorabile prin corticoterapie sistemică, cu riscul complicațiilor cunoscute.

Ghidul EAACI/GA²/LEN/EDF/WAO 2018 prezintă şi alte opțiuni terapeutice pentru urticaria cronică spontană cu răspuns redus la tratamentul comun (modulate de anumite situații clinice) (1):

- antidepresiv: doxepin
- antihistaminic H2: ranitidina
- imunosupresive: metotrexat (recomandat şi în urticaria la presiune cu debut întârziat); micofenolat de mofetil (pentru mecanismul autoimun)
- sulfone: daxona şi sulfasalazina (în urticaria cronică spontană asociată cu urticaria la presiune cu debut întârziat)
- antifibrinolitic: acid tranexamic
- imunomodulare (imunoglobuline intravenos sau plasmafereză), imunosupresive (ciclofosfamidă, rituximab, utilizate mai rar) în urticaria cronică spontană autoimună
- alte recomandări: sânge/ser autolog, hidroxiclorochină, fototerapie, psihoterapie, anti-TNFα, camostat mesilat, colchicină, mitefosin, mirtazapin, tacrolimus, vitamina D, interferon alfa.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIE ȘI PRONOSTIC

Depind de forma clinico-evolutivă a urticariei asociată sau nu cu angioedem. În fenotipul acut prognosticul imediat este bun, simptomele dispar (remisiune totală) după 6-12 săptămâni, situație condiționată de tratamentul dietetic și medicamentos corect și mai ales de depistarea și eliminarea individualizată a cauzei.

În subtipurile cronice de urticarie evoluția este mai severă și durabilă: urticaria cronică spontană (cea mai frecventă) 50% intră în remisiune într-un an, 20% au episoade mai mult de 20 de ani iar 30% evoluează toată viața (37).

Implicațiile psihosociale ale urticariei cronice pot întuneca evoluția și prognosticul. Crizele repetate de prurit au răsunet pe plan psihologic, tulburările dobândite pot constitui un factor amplificator și de întreținere a evoluției recidivante. Simptomatologia mentală indusă este variată: somatizare, sensibilitate, obsesie, agresivitate, anxietate, fobie, idei paranoide, situații care sunt frecvente și agravate la cei cu predispoziție genetică pentru boli psihice (38).

BIBLIOGRAFIE

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. The EAACI/GA²/LEN/EDF/WAO guedeline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy 2018,73:1393-1414.
2. Zuberbier T., Balke M., Worm M. et al. Epidemiology of urticaria: representative cross-se ·tıonal population survey. Clin Exp Dermatol 2010,35:869-873.
3. Grattan C.E., Charlezworth E.N. Urticaria. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Third Edition Mosby 2006:95-106.
4. Haas N., Schadendorf D., Henz B.M. et al. Endothelial adhesion molecules in immediate and delayed urticarial whealing reactiond. Int Arch Allergy Immunol 1998,115:210-214.
5. Charlesworth E.N. The spectrum of urticaria. All that urticaries may notbi urticaria. In Charlesworth E.N. Ed. Urticaria. Immunology and allergy clinic of North America. Phildelphia: WB Saunders Co.1995,15:641-657.
6. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA²/LEN/EDF/WAO guedeline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014,69:868-887.

Scanned with OKEN Scanner

7. Saini S.J. Urticaria and angioedema. In Burks. A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B. Middleton's Allergy Principles and practice. Ninth Edition.2020:562-575.
8. Kay A.B., Ying S., Ardelean E. et al. Elevation in vascular markers and eosinophils in chronic urticarial weals with low level persistence in uninvolved skin. Br J Dermatol 2014,171:505-511.
9. Zuraw B.L. Urticaria and angioedema. In Leung D.Y.M., Szefler S.Z., Bonilla F.A., Akdis C.A., Sampson H.A. Pediatric allergy. Principles and practice. Third Edition Elsevier. 2016:458-466.
10. Stallings A.P., Dreskin S.C., Frank M.M., Sicherer S.H. Urticaria (Hives) and angioedema. In Kliegman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Ed.Elsevier. Nelson's Textbook of Pediatrics 20th Edition 2016:1126-1131.
11. Kennedy J.L., Stallings A.P., Platts-Mills T.A. et al. Galactose-alfa-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. Pediatrics 2013,131:e1545-1552.
12. Dona I., Barrinuevo E., Salas M. et al. Natural evolution in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema. Allergy 2017,72:1346-1357.
13. Zuraw B.L. Urticaria and angioedema. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric allergy. Principles and practice. Second Edition Mosby. 2011:575-584.
14. Graves M.W. Pathophysiology of chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol 2002,127:3-9.
15. Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G., Maurer D. AntiFcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a tructure-function relationship. J Clin Invest 1998,101:243-251.
16. Altrichter S., Peter H.J., Pisarevskaja D. et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase-a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? PLoS one 2011,6:e14794.
17. Hennino A., Berad F., Guillot I. et al. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 2006,30:3-11.
18. Ye Y.M., Kim B.E., Shin Y.S. et al. Increased epidermal filaggrin in chronic idiopathic urticaria is associated with severity of urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2014,112:533-538.
19. Alangari A.A., Twarog F.J., Shih M.C., Sneider I.C. Clinical features and anaphylaxis in xhildren with cold urticaria. Pediatrics 2004,113:2313-317.
20. Black A.K. Un usual urticaria. J Dermatol 2001,28:632-634.

Scanned with OKEN Scanner

21. Tremeau-Martinage C., Giordano-Labadie F., Bazex J. Les urticaires de contact. Rev Fr Alergol 1995,35(1):44-49.
22. Sheffer A.L., Feldweg A., Castells M. Anaphylaxis. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Third Edition Mosby 2006:172.
23. Goția Stela. Durerea osteoarticulară și musculară la copil. In Durerea acută și cronică la copil. Ediția a doua. Sub redacția Stela Goția.2017:264-266.
24. Kone-Paut I., Piram M. Targeting interleukin-1 beta in CAPS (cryopyrin-associated periodic syndromes): what did we learn? Autoimmun Rev 2012,12:77-80.
25. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H. et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory sydrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet 2001,29:301-305.
26. Koning H.D., Bodar E.J., van der Meer J.W. et al. Schnitzer syndrome: beyond the case reports: reviews and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. Semin Arthritis Rheum 2007, 37(3):137-148.
27. Wedi B., Raap U., Wieczorek D., Kapp A. Urticaria and infections allergy asthma. Clin Immunol 2009,5:10-12.
28. Shakouri A., Compalati E., Lang D.M., Chan D.A. Effectiveness of helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the grading of recommendations assessment, development and evaluatuion system. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010, 10:362-369.
29. Zuberbier T., Chantraine-Hess S., Hartmann K., Czarnetzki B. Pseudo-allergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995,75:484-487.
30. Church M.K., Maurer M., Simons F.E. et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA^{2}LEN position paper. Allergy 2010,65:459-466.
31. Staievskaia M., Popov T.A., Kralimarkova T. et al. The effectiveless of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. J Allergy Clin Immunol 2010,125:676-682.
32. Maurer M., Rosen K.,Hsieh H.J. et al. Omalizumab for the tretment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 2013, 368:924-935.
33. Metz M., Ohanyan T., Curch K., MaurerM. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria isassociated with a reduction of Fcepsilon RI-positiv cells in the skin. Theranostics 2017,7:1266-1276.

Scanned with OKEN Scanner

34. Weller K., Ohanyan T., Hawro T. et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. Allergy 2018,73:2406-2408.
35. Straesser M.D., Oliver E., Palacios T. et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract 2018,6:1386-1388.
36. Doshi D.R., Weinberger M.M. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. Pediatr Dermatol 2009,26:409-413.
37. Fox R.W., Russel D.W. Drug therapy of chronic urticaria and angioedema. Immunol Allergy Clinics North America 1991,11,1:45-63.
38. Badoux A., Guinnepain M.Y., Duchanel D. Les facteurs psycho-sociaux dans les urticaires chroniques. Rev Fr Allergol 1991,31(2):105-109.

Scanned with OKEN Scanner

ANGIOEDEMUL EREDITAR

CAPITOLUL 7

- Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică rară (1/50.000 în populația generală) transmisă autosomal dominant cu penetranță incompletă, care evoluează cu atacuri de edem subcutanat sau submucos cu diverse localizări, neînsoțit de urticarie, dureros și nepruriginos.
- Patogenia este corelată cu mutații ale genei care controlează inhibitorul esterazei C1 (C1-INH): cantitativ (AEE tip I) sau funcțional C1-INH (AEE tip II). AEE tip III (cu C1-INH normal) este urmarea mutațiilor genei FXII care determină activarea inadecvată a factorului FXII al coagulării; sunt posibile și implicații patogenetice ale hormonilor estrogeni. Activările necontrolate ale sistemului complement, coagulare, fibrinoliză și kininic, duc în final la producerea bradikininei și a altor factori de creștere a permeabilității vasculare, cauză de edem.
- Diagnosticul este susținut de ancheta familială (nu întotdeauna pozitivă), prezența și aspectul clinic al atacurilor de edem și rezultatele explorărilor specifice factorilor implicați patogenetic. AEE este diferit de angioedemul care însoțește alte condiții patologice.
- Tratamentul curativ al atacurilor și profilactic pe termen lung are ca obiective: supleerea deficitului de C1-INH, inhibarea producerii sau antagonizarea receptorului bradikininei (în atac), agenți anti-fibrinolitici și/sau androgeni (în profilaxia pe termen lung). AEE nu răspunde la antihistaminice, corticosteroizi sau epinefrină.

O categorie de boli rare, caracterizate prin angioedem, cu patogenie comună constând în mediere bradikininică, cuprinde (1,2,3):

- AEE prin deficiență a inhibitorului C1 esterazei (C1-INH), două subtipuri, boală cu transmisie autosomal dominantă, are o prevalență raportată variabil de la 1:30.000 la 1:80.000. Nu sunt diferențe de rasă sau etnicitate între tipul 1 și tipul 2.

Scanned with OKEN Scanner

- AEE cu C1-INH normal, cu 4 subtipuri, se transmite autosomal dominant, în unele familii afectând mai multe generații. Prevalența și distribuția acestei forme patogenetice nu sunt cunoscute deoarece nu au fost conturate clar criteriile de diagnostic.

- Angioedemul prin deficiență dobândită a C1-INH afectează ambele sexe, persoane vârstnice, având o prevalență aproximativă între 1:250.000 și 1:500.000.

- Angioedemul provocat de tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie este mai frecvent, 0,2-0,7%, cu diferențe de sex (mai frecvent la femei) și rasă, agravat de fumat și de avansarea în vârstă.

Patogenie

• AEE este provocat de mutațiile genei SERPING1 rezultând 2 subtipuri:

- mutații care provoacă deficit cantitativ al inhibitorului C1-INH (AEE tip1) caracterizat imunochimic prin nivel C4 scăzut, valoarea cantitativă a antigenului C1-INH scăzută dar funcția este normală și nivel normal al C1q.

- mutații care reduc capacitatea funcțională a C1-INH (AEE tip 2) caracterizate prin valoare normală a antigenului C1-INH, funcția C1-INH scăzută, nivel C4 scăzut și nivel C1q normal.

• AEE provocat de mutații care afectează FXII, PLG, ANGPT1 (probabil și alte mutații), caracterizat prin valori normale ale C4, antigenului C1-INH și ale C1q.

• Angioedemul prin deficit dobândit al C1-INH (consumul excesiv al inhibitorului) este însoțit de valori scăzute ale C4, ale antigenului și funcției C1-INH și ale C1q.

• Angioedemul consecință a inhibiției medicamentoase a enzimei de conversie este provocat prin inhibiția catabolismului bradikininei. Este cunoscut ca angioedem asociat inhibitorului enzimei de conversie (ACE-I) caracterizându-se prin valori normale ale C4, antigen (cantitativ) și funcție a C1-INH și C1q.

• Angioedemul idiopatic, non-histaminergic, cu patogenie necunoscută, se caracterizează prin valori normale ale C4, antigen C1-INH cantitativ și funcțional normal, și ale C1q.

AEE prin deficitul cantitativ (deficit de sinteză) sau calitativ (nefuncțional prin sinteză anormală) a inhibitorului C1-INH, este consecința a peste 400 mutații sau rearanjamente genice ale genei SERPING1 situată pe cromozomul 11 regiunea p11-q13. Anomalia genică se transmite autosomal dominant cu penetranță incompletă, ceea ce explică heterozigotismul pentru SERPING1 și varietatea spectrului clinic. Anamneza familială este pozitivă

Scanned with OKEN Scanner

la aproximativ 75% cazuri, restul aparțin mutațiilor spontane; în unele familii a fost descoperită consanghinitatea (4).

Tipul 1 AEE, 85% în totalul cazurilor de AEE, prin deficit cantitativ al antigenului C1-INH păstrează funcția normală prin existența unor alele neafectate de mutații care sintetizează C1-INH normal.

Tipul 2 AEE, 15% din cazurile cu anomalii ale C1-INH, în care C1-INH se comportă ca o proteină disfuncțională dar cantitativ este normal sau crescut, dar cu funcție scăzută. Este consecința mutațiilor unui aminoacid lângă situsul activ al inhibitorului, ceea ce îi reduce la jumătate valoarea funcțională. Ambele tipuri genetice ale AEE au aceeași expresie fenotipică (5).

C1-INH aparține familiei de proteaze serinice inhibitorii și este format probabil sub stimularea androgenică în ficat și în monocite. Inactivează proteine țintă din sistemele enzimatice plasmatice ale complementului, coagulării, fibrinolizei și ale sistemului kininic, formând complexe stabile.

Inhibă specific prima componentă a complementului (de unde denumirea clasică de C1-esterază), factorii XII, XI din calea intrinsecă a coagulării și plasmina. Deficitul constant al C1-INH este însoțit de activarea necontrolată a acestor sisteme enzimatice, fiind atestată de markeri serici, atât în atac de AEE, cât și intercritic.

Studii recente au evidențiat activarea C4 și respectiv creșterea valorii C4a foarte precoce, înainte de debutul prodromului clinic, urmând scăderea continuă a C4 și menținerea valorilor crescute ale C4a (până la de 7 ori valoarea normală) la debutul AEE. C4 atinge nivelele cele mai mici după perioada de maximă severitate clinică.

Nivelul C3 rămas în general normal, nemodificat poate înregistra unele scăderi în atac neînsoțite de creșterea C3a, C5a. Astfel, a fost sugerată posibila supresie a activării cascadei complementului la nivel de C3 (6).

Concomitent deficitul C1-INH afectează cascada coagulării; activarea FXII se soldează cu producerea kalikreinei care clivează substratul kininogen eliberând bradikinina. Valorile plasmatice ale bradikininei se mențin constant mai mari (față de martori sănătoși) și cresc în atac.

Deficitul C1-INH se reflectă în cascada coagulării prin următoarele modificări:

- valorile FXII cresc mult în timpul atacului acut și se mențin mai mari decât ale martorilor sănătoși în perioada intercritică.
- valorile FXI nu cresc semnificativ în atacul acut dar prezintă valori mai mari decât martorii sănătoși în perioada intercritică.
- fragmentele 1 și 2 ale protrombinei cresc mult în atac și se mențin crescute intercritic.

Scanned with OKEN Scanner

Acest status de hipercoagulabilitate nu se însoțește de tromboze datorită asocierii unei activități fibrinolitice atestată de nivelul crescut al D-dimer și a complexului trombină-antitrombină (7).

În diferite loturi de bolnavi cu AEE prin deficit de C1INH s-a dovedit că profilele markerilor sistemelor enzimatice plasmatice prezintă variații individualizate, în atac și intercritic.

Bradikinina rezultată din activarea necontrolată a sistemului kalikreinei este un mediator nonapeptid care, preluată de receptorul BK2R, dilată și permeabilizează venulele postcapilare și crește producerea de monoxid de azot favorizând edemul (8).

Factorul de creștere endotelială și angiopoetina activați predispun la angioedem prin efectul de permeabilizare vasculară. Nivelele plasmatice crescute ale acestor factori au fost propuse ca markeri ai severității AEE tip I și II (9).

AEE cu C1-INH normal (AEEnC1-INH), a fost clasic încadrat ca tip III, clasificare controversată în prezent. 24% cazuri sunt provocate de 4 mutații diferite (implicând exonul 9 din regiunea bogată în prolină a F12) ale genei codante F12. În celelalte cazuri mutațiile sunt variate, AEE cu C1-INH normal și mecanism necunoscut. Mutațiile produc o modificare a secvenței aminoacizilor din regiunea 5' bogată în prolină a genei. Transmisia este autosomal dominantă cu penetranță incompletă.

Aceste două categorii patogenetice se deosebesc prin aceste anomalii genetice, prin frecvența pe sexe și a anumitor localizări ale atacurilor. Factorul declanșant poate fi nivelul crescut de estrogen mediat de elementul responsiv la estrogen situat în regiunea genetic vulnerabilă. Acest mecanism este sugerat de faptul că unele femei prezintă atacuri de angioedem la fiecare menstruație.

Astfel, angioedemul poate fi consecința alterării FXII și/sau a nivelului crescut al estrogenilor, ambele situații provocând activarea sistemului kininic și producerea de bradikinină (10).

Valorile C1-INH și ale complementului sunt normale (11,12).

Alte categorii etiopatogenetice ale angioedemului bradikininic:

- deficitul dobândit al C1-INH, provocat prin catabolismul exagerat al acestui antigen, care însoțește boli limfoproliferative (limfoame, gamapatii monoclonale), afectează persoane vârstnice.

- angioedemul produs prin inhibiția enzimei de conversie este consecința reducerii catabolismului bradikininei și a substanței P, deoarece enzima de conversie este o dipeptidază care clivează bradikinina și substanța P în peptide inactive.

Scanned with OKEN Scanner

- angioedemul bradikininic recurent, idiopatic sau non-histaminergic, este urmarea unei produceri exagerate a bradikininei cu mecanism necunoscut; nu are istoric familial, nu răspunde la doze mari de antihistaminic.

Semne și simptome clinice

Atacul episodic constă în apariția unui edem dureros (împăstare profundă care deformează regiunea) neînsoțit de urticarie sau prurit, uneori precedat de un prodrom cu eritem marginat și manifestări generale (oboseală, stare de rău). Se agravează în următoarele 24-36 ore, apoi se remit. Atacurile pot apare la orice vârstă, cu o frecvență și intervale variabile (1 săptămână la 1 an), specifice bolnavului.

La copii debutul AEE a fost raportat cu o frecvență mai mare, între 4-14 ani (50% până la 10 ani), severitatea fiind mai mare cu cât vârsta este mai mică.

Localizările angioedemului sunt variabile: periferice, mână sau picior (frecvente la copil, cu agravări în adolescență), oro-facial/faringian/laringian (punând în pericol viața prin asfixie). În tractul gastrointestinal atacurile de AEE la diferite nivele se manifestă de la durere abdominală până la aspectul de abdomen acut; sunt posibile modificări de tranzit (diaree sau constipație).

Edemul laringian și al limbii (frecvent în AEE cu C1-INH normal), localizări de temut, se pot instala spontan sau în timpul unor lucrări dentare (de exemplu injectarea gingiei cu anestezic). Au evoluție severă prin extindere în zonă și provoacă insuficiență respiratorie acută de tip obstructiv superior. Nu răspunde la tratamentul cu epinefrină, antihistaminice sau glucocorticoizi; poate impune intubație sau traheostomie (13).

Atacurile AEE se pot desfășura într-o singură zonă anatomică (majoritatea raportărilor), pot afecta una sau mai multe zone anatomice simultan sau debutează într-un singur loc și se extind (14).

Diferențele patogenetice ale AE se reflectă prin diferențe în manifestările clinice privind frecvența atacurilor și dominația anumitor localizări (12).

În evoluția AEE de tip I depleția de C4 începe în prodrom însoțită de creșterea C4a până la de 7 ori valoarea intercritică, aspect care îl recomandă ca marker predictiv; deficitul proteinei C1-INH se menține constant și după rezoluția spontană a angioedemului (6).

Diagnosticul în angioedemul neînsoțit de urticarie și nepruriginos este confirmat prin determinări concomitente ale C4, antigenului C1-INH cantitativ și funcțional și ale C1q (vezi paragraful Patogenie).

La copii diagnosticul AEE poate întârzia uneori mai mult de 10 ani de la debut. Bork K. 2006 într-o cazuistică privind AEE la copii, 50% a

Scanned with OKEN Scanner

debutat și a fost diagnosticat în prima decadă a vieții, completarea cazuisticii eșalonându-se până la 18 ani (Bork K. 2006 citat de 15).

Tratament

Tratamentul AEE este total diferit de angioedemul care însoțește urticaria; cortizonul, antihistaminicele, dietele de eliminare etc. nu influențează AEE. Precocitatea diagnosticului și tratamentul specific (de recomandat la domiciliul copilului) ameliorează prognosticul.

Tratamentul patogenetic al atacurilor de AEE (1,16):

• Inhibitori ai kalikreinei plasmatice, ai factorilor 12a, 12f, 11a, ai C1s, C1r, MASP-1, MASP-2 și ai plasminei.

- derivat plasmatic nanofiltrat de C1-INH
  = Berinert (CSL Behring), doza 20 U/Kg. iv.
  = Cinryze (Takeda). Doze: între 10-25 Kg – 500 U iv cu posibilitatea de repetare după 1 oră a 1000 U. Peste 25 Kg 1000 U iv cu posibilitatea de repetare după 1 oră a 1000 U.
- C1 recombinant uman, Ruconest (Pharming) 50 U/Kg corp iv.

• Inhibitor de kalikreină plasmatică – Ecallantide, peste vârsta de 12 ani, 30 mg. subcutanat.

• Antagonist al receptorului B2 al bradikininei – Icatibant, peste vârsta de 2 ani, administrat subcutanat, în doze adaptate la greutatea corporală:

- 12-25 Kg 10 mg
- 26-40 Kg 15 mg
- 41-50 Kg 20 mg
- 51-65 Kg 25 mg
- peste 65 Kg 30 mg

Medicamentele recomandate în tratamentul de atac au un risc redus de reacții anafilactice cu excepția C1-INH recombinant (purificat din lapte de iepure) care poate afecta indivizi sensibilizați la iepuri (17). Reshef A. și col. (2019) au administrat C1-INH recombinant la 20 copii (5-14 ani), tratând în total 73 atacuri AEE. Doza de 50 u/Kg corp (maximum 4200 u) a fost eficace (accelerând retragerea edemului), nu a produs efecte adverse sau reacții de hipersensibilizare (unii bolnavi au fost tratați la 4 sau mai multe atacuri) (16).

Ghidurile internaționale recomandă tratamentul la domiciliu (prin autoadministrare) în atac și profilactic pentru a evita întârzierile mai ales în cazurile la care angioedemul pune în pericol viața. Autoadministrarea scurtează durata atacului și scade severitatea acestuia, reduce costurile îngrijirii pacienților.

În România, din aprilie 2017, este asigurat prin program național tratamentul atacurilor AEE la domiciliu, cu Icatibant. Se administrează

Scanned with OKEN Scanner

subcutanat, de preferință în zona abdominală, în doză de 30 mg (din seringă preumplută); dacă simptomele nu se remit doza se poate repeta după 6 ore (maximum 3 doze/zi). Sunt menționate anumite precauții la adult (18).

Tratamentul profilactic

• Pe termen scurt are ca obiectiv reducerea riscului și severității atacului prin administrarea cu 1-12 ore înainte de o procedură chirurgicală a concentratului C1-INH derivat din plasmă 20 U/Kg sau plasmă. La copii se recomandă 2 U sau 10 ml/Kg plasmă tratată sau plasmă proaspătă congelată; la adulți se poate recomanda profilaxie cu doze mari de androgeni timp de 7-10 zile (contraindicată sub vârsta de 16 ani) (1).

• Pe termen lung va fi individualizat în funcție de severitatea și frecvența atacurilor, prezența unor co-morbidități, preferința bolnavului, accesul la unități de urgență. Se recomandă:

- agenți antifibrinolitici: acid epsilonaminocaproic 0,05 g/Kg corp/zi, acid tranexamic 20 mg/Kg corp/zi.

- androgeni 17α-alkilați în doze specifice copilului: danazol (50 mg/zi sau 50 mg/săptămână), stanozolol (0,5-1 mg/zi la copii mai mici de 6 ani, până la 2 mg/zi până la copii mai mari de 6 ani), oxandrolon (0,1 mg/Kg corp/zi). Tratamentul cu danazol poate fi însoțit de efecte secundare: creștere în greutate, virilizare, acnee, dureri musculare, cefalee, depresie, fatigabilitate, greață, constipație, anomalii menstruale, hipertensiune, alterarea profilului lipidic și a profilului enzimelor hepatice, masculinizarea fetusului femelă, icter colestatic, adenom hepato-celular.

- lanadelumab, anticorp monoclonal uman inhibitor al kalikreinei plasmatice, aprobat peste vârsta de 12 ani, este recomandat în doză de 300 mg. la 2 săptămâni cu posibilitatea reducerii dozei la 4 săptămâni după 6 luni; reduce clivajul kininogenului cu greutate moleculară mare prevenind atacurile AEE.

- concentrat C1-INH (Cinryze) derivat din plasmă umană 1000 U iv de două ori pe săptămână (datorită timpului de înjumătățire scurt), la adolescenți și adulți.

- C1-INH recombinant (rhC1-INH) este recomandat de ghidurile WAO și EAACI în prima linie de tratament profilactic pe termen lung a AEE cu deficiență sau disfuncție a C1-INH la copii mai mari de 12 ani (19). Aigören-Pürsun E. și col. 2019 au introdus profilaxie cu C1-INH (500 sau 1000 U de două ori/săptămână la 12 copii (6-11 ani) cu atacuri recurente de AEE. Tratamentul a fost eficient și bine tolerat reducându-se numărul atacurilor lunare de AEE cu 71% la cei tratați cu 500 U/doză și 84,5% la cei cu 1000 U/doză; calitatea vieții a fost mult ameliorată (20).

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia pe termen lung este recomandată în cazul bolnavilor cu mai mult de 12 atacuri de AEE moderat/severe pe an sau, bolnavul este simptomatic mai mult de 24 zile/an (17).

BIBLIOGRAFIE

1. Zuraw B.L., Christiansen S.C. Hereditary angioedema and bradykinin-mediated angioedema. In Burks. A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B. Middleton's Allergy Principles and practice. Ninth Edition.2020:576-590.
2. Zanichelli A., Arcoleo F., Barca M.P. et al. A nationwide survey of hereditary angioedema duet o C1 inhibitor deficiency in Italy. Arphanet J Rare Dis 2015,10:11.
3. Bowen T., Chicardi M., Farkas H. et al. 2010 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angio-edema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010, 6(1):24.
4. Rijavec M., Korosec P., Silar M. et al. Hereditary angioedema nationwide study in Slovenia reveals four novel mutations in SERPING1 gene. PLoS ONE 2013,8(2),e56712.
5. Zuraw B.L. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med 2008, 359:1027-1036.
6. Veszeli N., Köhalmi K.V., Kajdacsi E. et al. Complete kinetic follow-up of symptoms and complement parameters during a hereditary angioedema attack. Allergy 2018,73:516-520.
7. Csuka D., Veszeli N., Imreh E. et al. Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Orphanet J Rare Dis 2015,10:132.
8. Gratan C.E., Charnesworth E.N. Urticaria. In Holgate S.T., Curch M.K., Lictenstein L.M. Allergy Third Edition Mosby 2007:95-106.
9. Loffredo S., Bova M., Suffrittic C. et al. Elevated plasma level of vascular permeability factors in C1 inhibitor-deficient hereditary angioedema. Allergy 2016,71:989-996.
10. Kiss N., Barabas E., Varnai K. et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. Clin Immunol 2013,149:142-145.
11. Walford H.H., Zuraw B.L. Current update on cellular and molecular mechanism of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2014,112:413-418.

Scanned with OKEN Scanner

12. Bork F., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific FXII gene mutation. Allergy 2015, 70:1004-1012.
13. Stallings A.P., Dreskin S.C., Frank M.M., Sicherer S.H. Urticaria (Hives)and angioedema. In Kliegman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Ed.Elsevier. Nelson's Textbook of Pediatrics 20th Edition 2016:1126-1131.
14. Hofman Z.L., Relan A., Hack C.E. Gereditary angioedema attacks: local swelling at multiple sites. Clin Rev Allergy Immunol 2014, doi: 10,1007/s12016-014-8463-6.
15. Zuraw B.L. Urticaria and angioedema. In Leung D.Y.M., Szefler S.Z., Bonilla F.A., Akdis C.A., Sampson H.A. Pediatric allergy. Principles and practice. Third Edition Elsevier. 2016:458-466.
16. Reshef A., Gricheva-Panovska V., Kessend A. et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. Pediatr Allergy Immunol 2019,30:562-568.
17. Moldovan D., Bernstein J.A., Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to inhibitor deficiency. Immunotherapy 2015,7(7):739-752.
18. Bara N.A., Mihaly E., Nădășan V., Moldovan D. Hereditary angioedema-from registry to treatment via national program. Editorial Group: Medichub Media Doi:10.26416/Aler.2.2.2018.1687.
19. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I. et al. The international WAO/EAACI guidelines for the management of hereditary angioedema-yhe 2017 revision and update. Allergy 2018,73:1575-1596.
20. Aigören-Pürsun E., Soteres D., Niento-Martinez S. et al. A randomised trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol 2019,30:553-561.

Scanned with OKEN Scanner

- Veninul Hymenopterelor (familiile Apidae, Vespidae şi Formicidae) conține amine vasoactive, acetilcolină, kinine, implicate în răspuns local la înțepătură şi sindrom toxic în cazul înțepăturilor multiple simultane. Componentele alergenice induc o reacție de hipersensibilizare imediată (mecanism IgE), amplifică răspunsul local şi provoacă răspuns alergic sistemic.
- Majoritatea copiilor prezintă numai reacții locale uşoare/medii cu prognostic favorabil. Subiecții cu istoric pozitiv de anafilaxie (uneori numai cu reacție locală severă) au risc de anafilaxie la înțepături ulterioare, mai ales cei atopici. Spre deosebire de alergia încrucişată intrafamilială, alergia încrucişată interfamilială (Apidae-Vespidae) este foarte rară.
- Argumente pentru diagnosticul alergiei la veninul de insecte: istoric de simptome specifice corelate cu înțepătura, test cutanat pozitiv şi prezența IgE serice specifice; nivelele IgE, IgG şi testul de activare a bazofilelor nu sunt semnificative pentru evaluarea riscului de recădere sau a rezultatului pe termen lung a imunoterapiei cu venin (ITV). Nivelul răspunsului cutanat nu are valoare predictivă pentru severitatea reacțiilor la înțepături ulterioare.
- Epinefrina injectată se află în prima linie de tratament al manifestărilor anafilactice şi pentru reacția locală severă, extensivă cu simptome sistemice, la atopici. Autoinjectorul cu epinefrină trebuie să fie în permanență asupra pacientului.
- Imunoterapia specifică de venin se recomandă la copii peste vârsta de 5 ani cu sensibilizare dovedită, istoric pozitiv pentru simptome generalizate corelate cu înțepătura. Pretratamentul cu antihistaminice H_1 reduce riscul reacțiilor sistemice sub ITV.
- ITV cu durata de 3-5 ani asigură protecție față de reacțiile la noi înțepături (ameliorează reacțiile locale puternice şi previne anafilaxia severă la 95% dintre cei tratați).

Scanned with OKEN Scanner

Alergia la veninul de insecte afectează 0,3-3% indivizi de orice vârstă, în populația generală, fiind mai frecventă sub vârsta de 20 de ani (raportul băieți/fete este 2:1), favorizată de atopie (prezentă la aproximativ 1/3 din cazuri). Cei mai expuși sunt copiii care se joacă singuri în grădină sau în preajma unor substanțe care atrag insectele.

Intensitatea și prognosticul reacțiilor provocate de veninul insectelor depind de modul cum este introdus veninul (muşcătură, înțepătură), de conținutul în substanțe non-imunogene și imunogene, potențialul diverșilor alergeni, frecvența muşcăturilor sau înțepăturilor, vârsta și reactivitatea imunologică a individului (vezi capitolul Alergeni).

La copii predomină reacțiile locale puternice, anafilaxia provocată de veninul de insecte având o frecvență de 0,3-1% din totalul reacțiilor anafilactice de orice cauză și, în populația generală 3% la adulți și 1% la copii (SUA) (1).

Insectele care muşcă (țânțar, muscă, musculiță, purice, căpuşă, ploşniță) introduc saliva care este un coctail de substanțe cu efect inflamator local, acut, rapid, care de obicei cedează repede și foarte rar provoacă anafilaxie.

Muşcătura de țânțar provoacă de obicei o reacție locală însoțită de durere, edem (mic/moderat), eritem, prurit, simptome care se șterg în câteva ore; foarte rar asociază simptome respiratorii sau cardio-vasculare. Sindromul Skeeter este o formă severă de manifestare a hipersensibilizării la saliva de țânțar. Reacția locală se agravează progresiv (4-48 ore) până la aspect de celulită extinsă, cu pustule sterile, însoțită de stare de rău, letargie, febră, cu durata de 5-10 zile. Diagnosticul diferențial cu celulita infecțioasă îl face istoric ul de înțepătură și prezența IgE și IgG specifice veninului din saliva țânțarului. Reacțiile locale severe sunt mai frecvente la vârstă mică, rărindu-se și devenind mai puțin intense până la vârsta de adolescent și adult (Simons F. și colab. 2003 citați de 1).

Insectele care înțeapă. Veninul insectelor din ordinul Hymenoptera este cel mai implicat în producerea reacțiilor alergice (2).

Taxonomia insectelor din ordinul Hymenoptera:

- familia Apidae: Apis mellifera, Bombus sp., Megabombus sp., Halictus sp., Dialictus sp.
- familia Vespidae:
  - = Vespinae: Vespula sp., Dolichovespula arenaria, Dolichovespula maculata.
  - = Polistinae: Polistes sp.
- familia Formicidae: Solenopsis invicta, Myrmecia sp., Pogonomyrmex sp., Pachycondyla sp.

Scanned with OKEN Scanner

Aparatul cu care înțeapă este un ovipositor modificat, de aceea înțeapă numai femelele.

Datorită caracteristicilor moleculare diferite ale veninului celor trei familii de Hymenoptere (Apidae, Vespidae şi Formicidae) riscul de alergie încrucişată interfamilială este foarte redus; sunt frecvente reacțiile alergice încrucişate intrafamiliale (exemplu Vespidae).

Reacția de hipersensibilizare provocată de înțepătură având ca efector IgE se manifestă ca reacție de tip I (imediată) exprimându-se clinic cu grade variate de severitate, de la afectare localizată (arii mici sau extinse) până la urticarie generalizată sau anafilaxie (uneori fatală).

Reacții locale:

- *uşoare/moderate*, manifestate prin durere, edem, eritem, au durată scurtă şi pot ceda în primele 24 ore. Frecvent reacția locală se extinde în următoarele 48 ore, se agravează uneori până la celulită şi este durabilă (aproximativ 7 zile). Rar se însoțeşte de oboseală şi greață. Această agravare este, probabil, consecința mediatorilor fazei tardive a reacției alergice de tip I. Riscul de anafilaxie la copil a fost evaluat la 7% (Mauriello P.M. şi colab. citați de 3).

Albina, frecvent, lasă acul la locul înțepăturii şi în 20-30 secunde sacul cu venin (ataşat acului) se goleşte. Dacă acul nu este scos rapid apare o limfangită care agravează reacția locală.

- *severe* de la debut (2% din totalul reacțiilor locale) constau în eritem şi edem extensiv (10-20 cm diametru, uneori întregul segment anatomic) tip urticarie-angioedem, limfangită, celulită. Au maximum de intensitate la 24 ore asociind oboseală şi greață şi pot dura până la 7 zile (10% cazuri) (4). Modificările menționate pot fi confundate cu celulita infecțioasă şi tratate eronat cu antibiotice. Înțepătura în limbă sau în faringe (albina ingerată odată cu fructul) provoacă o inflamație locală care poate pune în pericol viața. Înțepăturile ulterioare se însoțesc de aceleaşi modificări locale dar riscul de anafilaxie (evaluat la 7-10% cazuri) se reduce treptat, în 10-20 ani, cu atenuarea treptată a intensității reacțiilor sistemice. Reacția locală puternică (fără simptome sistemice!) nu impune efectuarea testării cutanate sau imunoterapie specifică (5).

Reacțiile toxice produse de înțepături simultane (50-100) care introduc o cantitate mare de venin constau în anafilaxie şi/sau simptome digestive, neurologice (cefalee, vertij), febră, convulsii, sincopă. Uneori evoluția este foarte severă prin complicații cardiace, insuficiență renală, rabdomioliză. Aceste simptome severe sunt consecința atât a proprietăților vasoactive ale veninului, cât şi a efectului sensibilizant; cei mai mulți bolnavi prezintă valori crescute ale IgE specifice serice (6).

Scanned with OKEN Scanner

Reacțiile tardive, rare, pot apare după 7-10 zile conturând tabloul clinic al bolii serului (urticarie, dureri articulare, febră), sau mai târziu, la câteva săptămâni, manifestându-se ca vasculite, nefroză, neurită, encefalită, urticarie la frig cu evoluție durabilă. Patogenia imunologică a acestor manifestări este sugerată de prezența IgE specifice şi uneori a IgG specifice veninului şi de existența frecventă a reacțiilor anafilactice în antecedente.

Anafilaxia şi şocul anafilactic

Debutează rapid după înțepătură (10-15 minute, sau mai puțin), rar mai târziu (după 72 ore) cu evoluție de gravitate variabilă până la anafilaxie fatală. Cu cât debutul este mai rapid (aproximativ 12 minute), cu atât evoluția este mai severă. Riscul de reacție sistemică creşte cu cât expunerea este mai frecventă, vârsta mai mare (frecvent la adulți), specia insectei (alerginicitatea veninului), statusul imun şi psihologia pacientului (vezi capitolul Anafilaxia).

Mecanismul patogenetic dovedit constă în descărcarea brutală a mastocitelor şi bazofilelor, mediată IgE (caracteristic reacției de hipersensibilizare de tip I), asociind, după unii autori, activarea concomitentă a complementului şi a sistemului plasmatic de contact (7).

Semne şi simptome ale anafilaxiei provocată de înțepătura de insecte (EAACI Task Force Consensus Statement)(4,5:

• Simptome care anunță anafilaxia (prodromale):

- senzație de căldură şi prurit (se poate manifesta în conductul auditiv, palme, plante, inghinal) şi pilo-erecție, slăbiciune sau ameteli, tulburări ale vederii, dificultăți de auz, mâncărime, eritem şi edem al pleoapelor, lăcrimare, eritem conjunctival

- furnicături şi prurit al buzelor, limbii sau palatului, gust metalic

- simptome nazale (mâncărime, congestie, rinoree şi strănut), răguşeală, stridor

- greață, arsuri şi prurit în gât

- anxietate, cefalee, iritabilitate, modificări comportamentale, foarte rar incontinență de urină şi fecale

• În perioada de stare se asociază:

- eritem, urticarie, angioedem, edem al buzelor, limbii şi luetei

- simptome ale căilor respiratorii inferioare manifestate prin dispnee, presiune toracică, tuse chinuitoare, wheezing şi cianoză

- disfagie, dureri colicative abdominale, vărsături, diaree

- dureri toracice, palpitații, tahicardie, bradicardie (alte disritmii), hipotensiune, sincopă

- stupoare, stare confuzională, senzație de moarte iminentă, convulsii

Scanned with OKEN Scanner

Debutul anafilaxiei (reacție sistemică imediată) este heterogen: poate fi anunțat rapid de simptome cutanate și respiratorii, sau cardio-vasculare sau gastro-intestinale. Pentru forma fatală sau aproape fatală (șoc, stop cardio-respirator) timpul de intervenție fiind scurt autoinjecția cu epinefrina aflată obligatoriu în bagajul pacientului salvează viața (5).

Evoluția episodului anafilactic este individualizată: rezoluție spontană, evoluție bifazică, anafilaxie intratabilă, fatală sub 6 ore de la înțepătură. La copii 60% cazuri prezintă numai simptome cutanate (urticarie, angioedem) cu risc de reapariție a aceloraşi simptome cu intensitate similară la repetarea înțepăturilor. La indivizi cu istoric pozitiv de manifestări sistemice provocate de înțepătura provocată de Hymenoptere, reacția sistemică severă poate apare cu o frecvență mai mare de 20% sub vârsta de 5 ani, mai mare de 32% peste vârsta de 5 ani şi 25-70% la adult (8,9). Acest risc creşte cu frecvența înțepăturilor; distanța (în timp) dintre prima şi una din înțepăturile următoare însoțite de simptome este imprevizibilă (mai precoce dacă înțepăturile se succed la timp scurt).

Factorii de risc pentru anafilaxie fatală sunt:

- istoricul de anafilaxie, în absența manifestărilor cutanate (întârzie recunoaşterea),
- debutul la mai puțin de 5 minute de la înțepătură,
- pre-existența mastocitozei (mai ales în cazul veninului de viespi),
- pre-existența astmului bronşic şi a unei patologii cardio-vasculare.
- tratamentul cu beta-blocante şi/sau inhibitori ai enzimei de conversie; beta-blocantele inhibă efectul adrenalinei injectate şi potențează efectele mediatorilor mastocitari, iar inhibitorii enzimei de conversie blochează metabolismul bradikininei şi neuropeptidelor.

Patogenia manifestărilor hipersensibilizării la veninul de Hymenoptere

În conținutul veninului hymenopterelor se găsesc ***substanțe non-imunogene*** (histamină, dopamină, norepinefrină, chinine) care produc prurit, durere şi creşterea permeabilității vasculare locale (eritem, edem), toxice alcaloide (95% din venin) care produc pustule sterile. Rareori aminele vasoactive sunt implicate în anafilaxie.

Alergenii majori din venin, fosfolipaza A, hialuronidaza (cu excepția veninului de Vespula) şi fosfataza acidă (enzime proteinice primare) produc reacții sistemice.

Fosfolipaza A (tip A_2 – Api m 1, Api c 1, Api d 1 şi Bom p 1, Bom t 1, din veninul de albine respectiv genul Apis şi Bombus) şi antigenul 5 comun veninului viespilor şi furnicii de foc au potențial alergenic important.

Reacția încrucişată între alergenii din veninul de albine şi cel de viespi poate fi dată de molecule alergenice comune celor două veninuri (situație

Scanned with OKEN Scanner

foarte rară) sau de reactivitatea mediată IgE față de determinanți carbohidrați comuni (N-glycani). Aceşti antigeni sunt glicoproteine cu una sau mai multe structuri carbohidrate (exemplu: reziduul 1,3 alfa legat de fructoză); anticorpii IgE față de determinanții carbohidrați provoacă 50% din sensibilizările duble (albine şi viespi) descoperite prin testare cutanată; nu au relevanță clinică. Diferențele importante dintre structurile moleculare reduc riscul reactivității încrucişate între speciile Hymenopterelor. Tehnicile de eliminare a determinanților carbohidraților comuni prin producerea de alergeni recombinați au contribuit la departajarea, prin testare, a alergiei la veninul de albine de cea provocată de veninul viespilor (1).

Intrafamilial, atât pentru familia Vespidae cât şi pentru Apidae, există alergeni comuni care provoacă alergii încrucişate. Studii epidemiologice au raportat reacții alergice încrucişate între genul Vespula şi Vespa (foarte frecvente), Vespula şi Polistinae (frecvente) şi foarte rar între familiile Vespidae şi Apidae.

Evoluția pe termen lung a hipersensibilizării la veninul Hymenopterelor este individualizată; riscul de anafilaxie scade treptat, în următorii 7-10 ani, până la 50% la cei care nu mai sunt înțepați. Repetarea înțepăturii de Hymenoptere la copii cu istoric de anafilaxie este urmată de reapariția anafilaxiei la o nouă înțepătură, la 75% cazuri (10).

Alergia la furnică este dificil de apreciat din punct de vedere epidemiologic; furnicile pot fi importate în zone necunoscute ca endemice. În ariile endemice pentru furnica de foc frecvența sensibilizării specifice la copii (atestată de prezența IgE specifice) a fost: 7,1% sub vârsta de 1 an, 57,1% la 2-5 ani, 64,4% la grupa 6-10 ani. Au predominat manifestările locale care pot asocia în 1-2 zile pseudo-pustule manifestările sistemice având o frecvență redusă (3).

Diagnostic

Anamneza culege date privind: existența înțepăturii de insectă, severitatea şi rapiditatea instalării reacției de hipersensibilizare, aspectul şi tratamentele urmate la înțepături anterioare.

Chestionarul orientativ cuprinde următoarele întrebări (1):

- care a fost momentul înțepăturii şi când au apărut primele simptome?
- au fost mai multe înțepături simultane sau repetate?
- unde se afla bolnavul?
- a fost identificată insecta?
- care este localizarea înțepăturii?
- care au fost simptomele la debut şi cele ulterioare (se notează fiecare simptom uşor sau sever)?
- a mai fost înțepat? Care au fost simptomele provocate?

Scanned with OKEN Scanner

- este cunoscut ca alergic?
- avea un tratament medicamentos în momentul înțepării?
- există riscul de reexpunere la înțepături de insectă?

Testarea cutanată

Este indicată la toți cei care au prezentat simptome sistemice, indiferent de prezența sau absența anafilaxiei. Nu este obligatorie la bolnavii cu reacții locale puternice neînsoțite de simptome sistemice, cu excepția celora care au risc prin expuneri frecvente (8).

Pentru testare cutanată sunt disponibile extracte comerciale din venin provenit de la albine şi de la patru membre ale genului Vespidae. Pacientul suspectat ca alergic va fi testat cu toate tipurile de venin (justificat de reacțiile alergice încrucişate). Testarea intradermică simultană cu fiecare din cele cinci tipuri de veninuri de Hymenoptere este tolerată şi mai eficientă decât testarea în timpi diferiți. Sensibilizarea la veninul de furnică este evidențiată prin testare cu extract din corpul întreg (11,12).

Deoarece testarea cutanată prin înțepare are o sensibilitate diagnostică mai redusă, se recomandă metoda prin IDR. Doza start este de 0,001 μg/ml crescând treptat numai până la 1 μg/ml pentru a evita reacțiile iritante locale ale concentrațiilor mai mari. Testele martor conțin albumină umană în soluție salină (martor negativ) şi histamină (martor pozitiv)

Se consideră test pozitiv la dimensiunea de cel puțin jumătate din cel provocat de histamină. Prezența anticorpilor IgE specifici este semnalată de pozitivitatea IDR la concentrație mai mică sau egală cu 1 μg/ml Restul poate fi pozitiv la toate cele cinci extracte de veninuri chiar dacă reacția alergică a fost determinată de o singură insectă; de aceea testarea se face simultan cu setul complet (13).

Hipersensibilizarea la extractul total din corpul de furnică este atestată de pozitivitatea testului prick la concentrații mai mici sau egale cu 1:100 wt/vol. sau a IDR la concentrații mai mici sau egale cu 1:1000 wt/vol.

Testul cutanat este pozitiv la:

- subiecți cu anamneză pozitivă pentru reacții locale la înțepături de insecte dar negativă pentru reacție alergică sistemică; nu indică risc de anafilaxie. La subiecții cu istoric de reacții obişnuite pozitivitatea testului cutanat poate fi tranzitorie.
- subiecți care au avut reacții locale puternice pozitivitatea indică o posibilitate de apariție a unei reacții sistemice la o nouă înțepătură; riscul de anafilaxie este redus.
- subiecții cu istoric de anafilaxie şi test cutanat pozitiv au risc crescut (60% cazuri) de repetare a anafilaxiei la o nouă înțepătură.

Negativitatea testului cutanat poate fi falsă corelată cu:

Scanned with OKEN Scanner

- intervalul prea scurt dintre reacția sistemică şi testare.
- existența unei perioade de „anergie".
- răspuns alergic de tip întârziat.
- evoluția subclinică a unei mastocitoze.
- degradarea alergenilor în preparatul test.

Se recomandă retestare după 6 săptămâni.

Sensibilizarea IgE la veninul de Hymenoptere apreciată prin testări cutanate a avut o frecvență de 27,1-40,7% în populația generală. Pozitivitatea s-a corelat cu istoric de reacții sistemice (17%) şi reacții locale puternice (40%). Aproximativ 40% aparent nu au prezentat manifestări alergice în antecedente dar 5% din acest lot au dezvoltat reacții sistemice la proba de provocare. Negativarea testului cutanat (30-50%) a sugerat că alergia la înțepătura de Hymenoptere este autolimitată, mai ales la copii (date sistematizate de 1).

Dozarea IgE serice specifice veninurilor de Hymenoptere

A fost considerată mai puțin sensibilă decât testarea cutanată; anticorpii au fost depistați numai la 77% dintre copiii cu test cutanat pozitiv (13). Rezultatele se ameliorează prin folosirea alergenilor recombinați.

Dozarea triptazei serice este recomandată pentru diagnosticul mastocitozei subclinice, mai ales când din tabloul clinic lipseşte urticaria şi angioedemul.

În anafilaxie, la 60-90 minute după debut, concentrația triptazei serice creşte semnificativ (marker fidel de activare mastocitară prin mecanism IgE) şi scade în următoarele ore.

Testul de provocare prin expunerea pacientului la înțepătură

Deşi are o semnificație înaltă, nu face parte din procedeele standard de diagnostic a hipersensibilizării la veninul de insecte, datorită riscului de reacție sistemică. Pe de altă parte, provocarea negativă nu exclude o reacție sistemică ulterioară (pacientul a fost expus la o singură înțepătură)(Golden D.B.K. şi colab. citați de 2).

Managementul hipersensibilizării la înțepătura de insecte

Este nuanțat de severitatea manifestărilor locale, a simptomelor generale, rapiditatea conturării tabloului clinic şi de prezența anafilaxiei în antecedente, de evoluția altor alergii sau de existența unor tratamente cronice.

Tratamentul local

Prima măsură constă în extragerea acului (prin scărpinare sau cu un carton) fără a crea presiune pentru a nu goli veninul din sacul ataşat acului. Dacă veninul a fost eliberat imediat (odată cu introducerea acului) orice măsură nu împiedică apariția reacției alergice.

Scanned with OKEN Scanner

Reacția locală obișnuită nu necesită un tratament special; se aplică comprese reci, analgezice locale și se urmărește evoluția.

În cazul agravării reacției locale se administrează anti-inflamatoare non-steroidiene (combat durerea, greața, febra), antihistaminice (combat pruritul), corticosteroizi sistemici (de preferință oral 2-3 zile – reduc edemul). Reacțiile locale se pot însoți de vezicule sau pseudo-pustule care vor fi lăsate intacte pentru a nu se infecta; infecția fiind rară se evită folosirea nejustificată a antibioticelor. Aceste măsuri terapeutice se aplică mai repede la cei cu istoric de anafilaxie provocată de înțepătura de insecte și la cei care asociază greață sau o stare de oboseală. Corticosteroizii se administrează imediat la cei cu înțepături la față, în limbă sau în faringe.

Tratamentul anafilaxiei și al șocului anafilactic

Apariția rapidă a semnelor și simptomelor de anafilaxie corelate cu înțepătura, chiar înaintea conturării unei reacții locale, impune administrarea epinefrinei (epiPen 0,3 mg când greutatea corporală este mai mare de 25 Kg și 0,15 mg sub 25 Kg), medicament fără nici o contraindicație, situat în prima linie de tratament. Întârzierea administrării epinefrinei se însoțește de agravarea anafilaxiei și deces, frecvent prin obstrucția căilor respiratorii și colaps cardio-vascular. Toate măsurile terapeutice ale anafilaxiei sunt asemănătoare indiferent de trigger (vezi capitolul Anafilaxia).

Imunoterapia specifică cu venin (ITV)

Subiecții cu istoric pozitiv, răspuns pozitiv la IDR cu antigen din venin și IgE serice specifice cu valori crescute semnificativ, beneficiază într-o proporție remarcabilă de prevenția anafilaxiei prin ITV. Aplicată pe cale subcutanată reduce durabil, sub 5%, riscul de reapariție a anafilaxiei sau cel puțin scade severitatea reacției anafilactice la o nouă înțepătură. ITV pe cale sublinguală se află încă în fază de experiment (14).

La copii sub 16 ani ITV nu este necesară dacă reacția la înțepătura de insectă a fost numai locală, de intensitate obișnuită, sau a evoluat numai ca un edem extensiv. În cazul reacțiilor cutanate puternice la indivizi cu risc crescut de înțepături prin reexpunere (apicultorii, grădinarii și copiii lor), mai ales la atopici, ITV contribuie la reducerea dimensiunilor și a duratei reacțiilor locale ulterioare.

ITV este indicată la subiecți cu istoric de anafilaxie severă/moderată indiferent de vârstă, în caz de hipersensibilizare manifestată ca boală a serului sau ca reacții toxice. A fost demonstrată reducerea frecvenței și a severității reacțiilor sistemice la înțepături ulterioare și îmbunătățirea calității vieții (3).

Selecția corectă a veninului folosit în imunoterapie devine o problemă dificilă dacă nu a fost identificată corect insecta, dacă nu sunt determinate IgE specifice față de moleculele alergenice din fiecare venin, deoarece există

Scanned with OKEN Scanner

riscul reacțiilor alergice încrucișate. La copii administrarea unui singur venin este bine tolerată și eficientă. Preparatele comerciale disponibile conțin veninul de albină și separat veninurile celor patru genuri din familia Vespinae. În SUA se administrează frecvent un preparat mixt din veninurile de viespi care conține câte 100 μg (proteine din veninul a 2-4 înțepături) din fiecare venin (2).

Tehnic ITV se desfășoară conform multor protocoale, aplicate discreționar în diverse centre, cu variate scheme de inducție și durate variabile de tratament (tradiționale sau rapide).

Golden D.B.K. 2020 citează următoarea schemă (15):

Nr. săptămânii	Concentrația Mg/ml	Volum (ml)
1	1,0	0,05
2	1,0	0,1
3	1,0	0,2
4	1,0	0,4
5	10	0,05
6	10	0,1
7	10	0,2
8	10	0,4
9	100	0,05
10	100	0,1
11	100	0,2
12	100	0,4
13	100	0,6
14	100	0,8
15	100	1,0
16	100	1,0
18	100	1,0
21	100	1,0
Lunar	100	1,0

Dozele se modifică în funcție de apariția unor reacții locale sau sistemice. Durata totală a ITV este de 3 sau de 5 ani, pentru o protecție mai bună și durabilă. Imunoterapia se întrerupe când testul cutanat devine negativ și IgE serice specifice nedetectabile sau a fost îndeplinit intervalul de

Scanned with OKEN Scanner

3-5 ani; protecția este asigurată și la cei cu pozitivitate persistentă a testului cutanat (3).

Reacții nedorite în timpul efectuării ITV, măsuri de combatere (1)

• Reacții locale severe:

- se divide doza în două injecții efectuate în locuri diferite
- profilactic se administrează cu 30-60 minute înainte de injectări antihistaminic și AINS (1-2 zile la cei care acuză stare de oboseală)
- limitarea extensiei edemului prin injectare locală de epinefrină în doză mică
- în cazul reacțiilor locale cu debut tardiv se recomandă cortizon local (singur sau adiționat în doze mici la doza de venin)

• Reacții sistemice:

- reducerea cu 20% a dozei, urmată de creșteri foarte lente, eventual (în reacția severă) menținerea dozei reduse 2-3 săptămâni
- administrarea de antihistaminic cu 3-60 minute înainte de injectare
- înlocuirea mixturilor de veninuri cu injectarea separată a acestora
- excluderea altor medicamente care pot agrava anafilaxia și explorarea unei eventuale mastocitoze

Factori de risc pentru eșecul ITV:

• Prezența mastocitozei poate favoriza o reacție anafilactică severă la înțepătura de insectă sau mastocitoza poate fi cauza anafilaxiei

• Prezența altor boli concomitente (cardio-vasculare, respiratorii etc.) și/sau a altor alergii

• Expunerea la noi înțepături

• ITV aplicată pentru veninul de albine poate fi ineficientă prin absența sau cantitatea prea mică a proteinelor antigenice Api3 și Api10 din preparatul comercializat.

În absența eșecurilor ITV cu durata de 3 ani asigură protecție apreciată la 1-3 ani pentru 85-100% din subiecții tratați; mai eficientă este ITV cu durata de 5 ani și, la nevoie, tratamentul se poate aplica pe o durată de timp nedefinită (16,17).

Educația. Aparținătorii/copiii trebuie informați cum să evite expunerea la noi înțepături de insecte, mai ales la cei cu istoric de reacții locale severe sau anafilaxie, care sunt semnele pentru recunoașterea rapidă a simptomelor anafilaxiei și autoîngrijirea prin administrarea epinefrinei (vezi capitolul Anafilaxia).

Recomandări pentru supravegherea copiilor diagnosticați cu alergie la veninul de insecte (3,5)

• evitarea jocului și plimbărilor în zone cu stupi, cu plante înflorite (pajiști, grădini), livezi cu fructe coapte căzute pe pământ

Scanned with OKEN Scanner

• evitarea consumului de fructe, dulciuri, înghețată, gustări, în aer liber
• acoperirea containerelor cu gunoi şi a vaselor cu resturi alimentare
• evitarea zonelor cu mirosuri atrăgătoare de prăjituri, parfum, deodorante (atrag diferite insecte, inclusiv țânțari)
• evitarea consumului de băuturi (bere, sucuri) din ambalaje deschise
• îmbrăcămintea în culori deschise (alb, gri, bej) constă în pantaloni lungi, bluze cu mânecă lungă, pălărie, mănuşi; evitarea mersului desculț
• în caz de atac (albină, viespe) trebuie acoperit capul; nu se ucide insecta deoarece apar altele
• se evită cuiburile care pot fi situate la colțuri de ferestre, în gardul viu, în diverse borduri etc.; insectele devin agresive în apărarea cuibului
• regina viespilor poate hiberna în mănuşi, încălțăminte, sertare, dulapuri. Aceste locuri vor fi controlate cu atenție.
• recunoaşterea primelor semne de alergie cu manifestări sistemice cu potențial sever (vezi semne şi simptome ale prodromului) impune administrarea imediată de epinefrină prin autoinjector. Acest obiectiv al educației este foarte important deoarece anafilaxia severă apare în câteva minute, oriunde, uneori departe de o unitate sanitară.
• recomandarea şi argumentarea ÎTV sub supravegherea alergologului
• trusa obligatorie pe care o are bolnavul permanent asupra lui conține autoinjectorul cu epinefrină, antihistaminic, glucocorticoid. Categoriile de bolnavi care vor avea permanent asupra lor autoinjector cu epinefrină şi vor fi instruiți să îl folosească sunt:

- copiii cu mastocitoză (sau cunoscuți cu valori bazale crescute ale triptazei serice) care au avut reacții sistemice înainte, în timpul sau după ITV
- copiii care au avut mai mult decât manifestări cutanate în timpul reacției sistemice şi au risc de reexpunere
- copiii tratați prin ITV care au pierdut efectul protector al acestei terapii
- copiii la care s-a oprit ITV, dacă există risc de recădere (expuşi la înțepături, mai ales înțepături multiple)
- copiii cu risc crescut de reacții sistemice la care durata ITV a fost mai mică de 3 ani.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Hanneke (Joanne) N.G. Oude Elberink. Insect sting allergy. In Leung D.Y.M., Szelfer S.J., Bonilla F.A., Akdis K.A., Sampson H.A. Pediatric Allergy. Priciples and Practice. Third Edition Elsevier 2016:514-523.
2. Casale T.B., Burks A.W. Hymenoptera-sting hypersensitivity. N Engl J Med 2014,370:1432-1439.
3. Reisman R.E. Insect sting anaphylaxis. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Principles and Practice. Second Edition Mosby 2010:640-649.
4. Golden D.B., Kagey-Sobotka A., Norman P.S. et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004,351:668-674.
5. Bilò M.B., Chicocka-Jarosz E., Pumphrey R. Self-modification of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings – an EAACI Task Force Consensus Statement. Allergy 2016,71:931-943.
6. Betten D.P., Richardson W.H., Tong T.C., Clark R.F. Massive honey bee envenomation-induced rhabdomyolysis in an adolescent. Pediatrics 2006,117:231.
7. Sala-Cunill A., Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis, beyond tryptase. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015,15:329-336.
8. Golden D.B., Moffitt J.E., Nicklas R.A. et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. J Allergy Clin Immunol 2011, 127(4):852.e23-854.e23.
9. van der Linden P.W., Hack C.E., Struyvenberg A., van der Zwan J.K. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1994,94:151-159.
10. Reisman R.E. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of intial sting anafilaxis to resting reactions. J Allergy Clin Immunol 1992,90:335-339.
11. Sturm G.J., Kranzelbinder B., Schuster C. et al. Sensitization to Hymenoptera venom is common, but systemic sting reactions are rare. J Allergy Clin Immunol 2014,133:1635-1643.
12. Strohmeier B., Aberer W., Bokanovic D. et al. Simultaneous intradermal testing with Hymenoptera venom is seif and more efficient than sequential testing. Allergy 2013,68:542-544.

Scanned with OKEN Scanner

13. Golden D.B.K., Demain J., Freeman T. et al. Stinging insect hipersensitivity: a practice parameter update 2016. Ann Allergy Asthma Immunol 2017, 118:28-54.
14. Dhami S., Zaman H., Varga E.M. et al. Allergen immunothrrapy for insect venom allergy. A systematic review and meta-analysis. In Allergen Immunotherapy Guidelines. Part 1: systematic reviews. EAACI 2017: 35-64.
15. Golden D.B.K. Insect allergy. In Burks A.W., Holgate S.T., O'Hehir R.E., Broide D.H., Bacharier L.B., Khurana Hershey G.K., Peebles Jr.R.S. Middleton's allergy. Principles and prectice. Ninth Edition. Elsevier. 2020:1247-1260.
16. Ruĕff F., Przybilla B., Bilò M.B. et al. Clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy: a protective observational multicenter study of EAACI interest group on insect venom hypersensitivity. PLoS ONE 2013,8:e63233.
17. Sturm G.j., Varga E.M., Roberts G. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 2018,73:744-764.

Scanned with OKEN Scanner

REACȚII DE HIPERSENSIBILITATE LA MEDICAMENTE

CAPITOLUL 9

Scanned with OKEN Scanner

- Reacția de hipersensibilitate la medicamente (RHM), tipic nepredictibilă, poate fi non-alergică, mimând clinic alergia (fără memorie imunologică) sau alergică, provocată prin mediere IgE sau mediere LT asociată cu specificitate de medicament unor alele HLA clasa I.
- Polimorfismul genetic și alte particularități ale gazdei (vârstă, sex, capacitate de metabolizare a medicamentului, tipul de răspuns imun), particularitățile medicamentului (greutate moleculară mare, formare de haptene), asocierea infecțiilor (HIV, virus herpetic) constituie un complex de factori de risc pentru RHM.
- Istoricul (cu întrebări specifice), evaluarea clinică (domină manifestările cutanate) și alergologică (test cutanat validat pentru penicilină, teste de provocare orală) cu particularități (mai ales la copil) argumentează diagnosticul RHM; există riscuri de supra sau subdiagnostic.
- Scanarea genomică se impune ca metodă screening pentru evitarea administrării medicamentelor (necesare tratamentelor îndelungate) cu potențial alergizant, pe un anumit fond genetic.
- Managementul RHM cuprinde întreruperea imediată a administrării medicamentului sensibilizant, aplicarea de măsuri adaptate la caz, generale și medicamentoase (antihistaminice, corticosteroizi), desensibilizare; în cazul anafilaxiei, epinefrina se situează în prima linie de tratament. Înlocuirea medicamentului sensibilizant va avea în vedere posibilitatea reacțiilor încrucișate.
- Desensibilizarea cu medicamentul implicat în RHM poate fi benefică în majoritatea cazurilor. Această metodă este contraindicată la pacienți cu reacții adverse cutanate severe, anafilaxie sau suferințe de organ induse de hipersensibilizare.
- Educația, componentă principală a managementului, cuprinde elemente ale profilaxiei primare, în special evitarea administrării nejustificate de medicamente la copii și informații privind riscul, consecințele RHM, recunoașterea simptomelor și necesitatea prezentării la specialistul alergolog.

Reacțiile adverse la medicamente (RAdM) cuprind toate efectele nedorite care apar de la prima administrare a unui medicament sau pe parcursul unui tratament de durată. Medicamentele și metaboliții lor pot fi agresive prin diverse mecanisme non-imune sau prin interacțiune cu componente ale sistemului imun.

Clasic au fost împărțite în (1):

• RAdM predictibile apărute la copii fără istoric RAdM sunt în general dependente de doză și corelate cu acțiuni farmacologice cunoscute ale medicamentului; exemple: supradozaj (necroză hepatică la acetaminofen), efect secundar (tremurături la albuterol), complicație (colită pseudomembranoasă cu Clostridium difficile la clindamicină), interacțiuni medicamentoase (aritmie cu torsada vârfurilor la terfenadină și eritromicină).

• RAdM nepredictibile apar numai la indivizi susceptibili, independent de doză, fără corelație cu acțiunile farmacologice ale medicamentului; exemple: intoleranță (tinitus la aspirină), idiosincrazie (anemie hemolitică în deficitul de G6PD la clorochină), alergie (anafilaxie la penicilină), reacție pseudoalergică (reacție anafilactoidă la substanțe de contrast).

Smyth R.M. și col. (2012) prin metaanaliza unor studii epidemiologice a semnalat la copii o frecvență a RAdM de aproximativ 35% din totalul prezentărilor în urgență, 0,4-10,3% a celor spitalizați pentru RAdM și 0,6-16,8% cazuri RAdM apărute în cursul spitalizărilor. Evenimentele nepredictibile afectează 15-25% dintre consumatorii de medicamente (2).

Reacțiile de hipersensibilitate la medicament (RHM) constau în efecte adverse la formulări farmaceutice, droguri active și excipienți, administrate în doză normală și care din punct de vedere clinic amintesc de alergie. RHM aparțin reacțiilor adverse nepredictibile, ca răspuns neașteptat la medicamentul administrat, independent de doză și nocivitate. RHM totalizează 15% din RAdM și au o frecvență de 7% în populația generală. Patogenetic au fost clasificate ca alergice și non-alergice.

Reacția alergică la medicamente (RAM) este o reacție de hipersensibilizare la medicament cu mecanism imunologic demonstrat, constând în formare de anticorpi specifici, răspuns mediat de celulele T sau mecanism mixt. RAM reprezintă 6-10% din totalul RAdM, frecvență sugerată de studii bazate pe chestionar, însoțite de riscul supraestimărilor prin confuzie cu alte mecanisme ale RAdM sau prin intervenția infecțiilor virale.

În practica curentă în cazul suspectării unei RAM, până la descifrarea mecanismului alergic sau non-alergic al bolii, bolnavul va fi încadrat în RHM; departajarea bazată pe simptome clinice este dificilă, mai ales pentru formele acute.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de risc pentru RHM la copil nu sunt complet descifrați, o seamă de date fiind extrapolate din studiile pe adulți (1,3,4,5):

• susceptibilitatea genetică dovedită pentru câteva tipuri de medicamente (acetilatori lenți, anumite grupări HLA). Studiile genomice sunt utile atât pentru diagnostic cât și pentru profilaxie. Determinarea alelelor HLA de risc sau a polimorfismelor genice predispozante (exemple: variante genice ale receptorului Y limfocitar sau ale unor citokine și chemokine), indică evitarea administrării unor medicamente care au indus RHM pe acest fond genetic; exemplificări:

- alele HLA însoțite de risc crescut pentru RHM severe la diverse medicamente (exemplificări): HLA-B* 15:02 și A* 31:01-carbamazepină, HLA-B*58:01-alopurinol, HLA-B*57:01-abacavir etc.

- alele de risc pentru hipersensibilizarea de tip imediat la beta-lactamine: HLA-DR9, DR14.1, DR17, DR4, DRArs7192, DRrs8084; această corelație explică frecvența crescută a alergiei la beta-lactamine, în special la penicilină. Lista bogată a asocierilor HLA cu diverse fenotipuri ale RHM este în continuă creștere.

• bolnavii cu sindromul alergiilor medicamentoase multiple, frecvent, au o predispoziție moștenită pentru RHM la fiecare dintre medicamentele incriminate (alergiile încrucișate fiind rare).

• atopia predispune la alergii medicamentoase severe mai ales la cei cu manifestări alergice anterioare și se însoțește de risc pentru reacții pseudo-alergice induse de substanțe de contrast. S-au înregistrat RHM severe asociate cu alergii alimentare.

• curele repetate de antibiotice administrate intravenos (același antibiotic sau antibiotice diferite) favorizează RHM inclusiv prin alergie încrucișată.

• infecțiile virale sunt co-factor de risc pentru RHM, mai ales pentru beta-lactamine (BL) și anti inflamatoare non-steroidiene (AINS) la indivizi susceptibili; exemplificări:

- aminopenicilinele induc exantem la indivizi infectați cu virus Epstein-Barr.

- reactivările infecțiilor cu herpes virus-6, citomegalovirus și mai ales HIV predispun la RHM severe (simptome sistemice și eozinofilie).

• consumul alimentelor care conțin medicamente. Contaminarea se realizează prin:

- administrarea medicamentului la animale bolnave în scop terapeutic (va fi prezent în următoarele zile în carne, lapte sau ou)

- adiționarea în hrana animalelor în scop profilactic

- adaosul unor medicamente în procesul de preparare a alimentelor, pentru a le conserva

Scanned with OKEN Scanner

Subiecții predispuși se pot sensibiliza specific și prezintă reacții alergice la reîntâlnirea cu medicamentul sensibilizant administrat în scop terapeutic sau adus prin alimentație.

ELEMENTE DE PATOGENIE

Heterogenitatea răspunsului imun la medicamente este determinată de particularitățile antigenice ale medicamentelor, deficite ale metabolismului lor (congenitale, dobândite) și răspunsul imun al gazdei corelat cu particularități genetice.

Răspunsul alergic la medicamente în funcție de greutatea moleculară (4,6,7,8,9):

Medicamente cu greutate moleculară mică nepercepute de sistemul imun:

- mecanism de haptenă, care constă în legarea covalentă a medicamentului la o macromoleculă proteică circulantă sau membranară, formând un complex antigenic haptenă-proteină necunoscut sistemului imun. Celulele prezentatoare de antigen preiau și prelucrează acest neo-antigen declanșând activarea limfocitelor T și/sau B.

- alergie la metaboliții unor medicamente. Conceptul pre-haptenă – haptenă implică potențialul metabolic al celulelor care preiau și metabolizează medicamentul. Răspunsul imun la neo-alergenii formați afectează organele în care s-au format (rinichi, ficat).

Exemple: peniciline, cefalosporine, sulfamide antimicrobiene, miorelaxante, anti-tuberculoase, anti-convulsivante, tiopental, chinidina, cisplatinum. Metaboliții anticonvulsivantelor formați în ficat se leagă covalent (ca haptenă) cu proteine ale citocromului P450, implicat în metabolizare, formând un epitop nou.

Medicamentele cu greutate moleculară mare sunt percepute direct de sistemul imun ca străine, provocând răspunsuri caracteristice reacțiilor de hipersensibilizare clasificate de Gell și Coombs.

Medicamente care acționează ca antigeni compleți, necunoscuți sistemului imun, preluate și procesate de celulele prezentatoare de antigen, sunt: insulina și anticorpi monoclonali, enzime (asparaginaza, chimopapaina), antitoxine străine, extracte de organ (ACTH, hormoni), vaccinuri.

Al optulea meeting privind hipersensibilitatea la medicamente (Amsterdam 2018) a adus precizări privind ***mecanismele subiacente ale hipersensibilizării medicamentoase*** (9): răspuns mediat IgE și reacții imune mediate celular, în care preluarea medicamentului de către LT este explicată prin interacțiune farmacologică (conceptul p-i), conceptul alterării repertoriului de peptide, existența unor subseturi de LT care devin activate de medica-

Scanned with OKEN Scanner

ment (condiționat genetic), dereglarea controlului LT naive și a celor cu memorie, deficitul LT reglator.

Conceptul p-i (interacțiune directă farmacologică a medicamentului cu receptori imuni) sugerează că medicamente native (mai puțin reactive), sunt capabile de legare directă necovalentă și reversibilă la molecule HLA sau la receptorii LT. Această interacțiune este favorizată fie de modificări ale moleculelor receptorului LT la locul interacțiunii cu moleculele HLA, fie de existența unor molecule HLA modificate în regiune expusă receptorului LT (risc genetic). Activarea și proliferarea LT, acumularea de citokine pro-inflamatorii sau activarea citotoxicității se produc fără a exista o deficiență numerică sau funcțională a LT reglator.

Conceptul alterării repertoriului de peptide sugerează că medicamentul se poate poziționa în zona de legare a peptidelor la moleculele HLA. Legându-se la peptide implicate în funcționarea reticulului endoplasmic, alterează specificitatea peptidelor de legare, rezultând prezentatori noi, necunoscuți sistemului imun. Este favorizată astfel activarea policlonală a celulelor T și răspuns sistemic asemănător autoimunității.

Ipoteza existenței in vivo a subseturi de LT care pe un anumit fond genetic devin activate de medicament. De exemplu la subiecți HLA B*57:01, abacavir determină răspuns policlonal al LT, inclusiv LT care recunosc complexul peptide self/ HLA B*57:01. Datorită similarității moleculelor de contact cu receptorul LT, ale complexului peptide self/HLA B*57:01 cu cele ale complexului peptide virale/ HLA B*57:01, este favorizată reacția alergică încrucișată.

Alte mecanisme imunologice dependente de LT, participante în hipersensibilizarea medicamentoasă:

- dereglarea mecanismelor co-inhibitorii de control a LT naive și a celor cu memorie
- lipsa unei populații LT reglatoare eficiente (rezidente) pentru supresia reacției de sensibilizare

Activarea și degranularea mastocitară în RHM (6,8,9)

• Activare imunologică prin:

- complexul haptenă/pre-haptenă – proteină carrier care leagă (dependent de mărime) simultan două molecule IgE (legare încrucișată) fixate pe receptorii mastocitari FcεRI
- complexul IgG/medicament care se leagă la receptorul membranar FcγRIII concomitent cu legarea C3a și C5a la receptorii specifici complementului, activându-l

Scanned with OKEN Scanner

• Activare mastocitară non-imunologică cu participarea receptorului MRGPRX2 din membrană care preia direct medicamentul și provoacă degranularea.

Trăsăturile clinice caracteristice răspunsului alergic la medicamente sunt corelate cu mecanismul patogenetic al hipersensibilizării.

Reacție de hipersensibilizare tip I (răspuns imediat) dependentă de IgE față de complexul haptenă-proteină purtătoare (10,11). Mediatorii eliberați prin degranularea mastocitelor și bazofilelor induc răspuns clinic în 1-6 ore de la ultima ingestie a medicamentului, manifestându-se, posibil, prin urticarie, angioedem, bronhospasm, anafilaxie severă (exemplu alergie la penicilină).

RHM cu manifestări imediate poate fi produsă și prin mecanisme imune non-IgE sau prin mecanisme non-imune.

Reacție de hipersensibilizare tip II (citotoxică) mediată de IgG/IgM specifice (predominant IgG) și complement provoacă distrucție celulară pe următoarele căi (11,12):

- antigenul reprezentat de medicament/metaboliții săi legați covalent la suprafața celulei și/sau antigeni rezultați din membranele celulare (sub agresiunea medicamentului) provoacă distrucție celulară prin activarea complementului (citotoxicitate mediată de complement); de exemplu răspuns alergic la penicilină.

- formare de complexe imune în circulație și legarea lor la suprafața celulară însoțită de fixarea complementului (exemplu: răspuns alergic la chinidină).

- formare de autoanticorpi față de antigeni modificați în suprafața celulară (produși prin legarea medicamentului), fixarea lor și activarea complementului, proces care se poate continua chiar în absența medicamentului (alergie la alfa-metildopa).

Răspunsul de tip II produce citopenii (anemii hemolitice, trombocitopenii) și leziuni tisulare (inclusiv cutanate), în interval de timp variabil, 5-15 zile de la inițierea tratamentului cu medicamentul implicat.

Reacția de hipersensibilizare tip III (11,12) are ca mecanism patogenetic depozitarea de complexe imune circulante formate din antigen medicamentos și IgG/IgM specifice, însoțită de activarea complementului. Dimensiunea complexelor determină afectarea tisulară, respectiv tipul de manifestare clinică:

- cu debut în 1-8 zile: boala serului, urticarie, limfadenopatii, febră, artropatie

- cu debut în 7-21 zile: vasculită

Scanned with OKEN Scanner

Reacția de hipersensibilizare tip IV (hipersensibilizare de tip întârziat) (13) este cea mai frecventă, exprimată prin variate fenotipuri clinice.

Sensibilizarea este declanșată prin: activarea specifică a diferiților receptori ai limfocitului T urmată de direcționarea proliferării diverselor linii componente ale populației LT, nuanțând astfel tipul de răspuns imun. Intervine și secreția de citokine/chemokine/proteine citotoxice specifice celulelor activate (macrofage, LT, celule NK, neutrofile, mastocite, eozinofile), statusul modificat al apoptozei și asocierea unor deficitele ale căilor metabolice ale medicamentului. Amplitudinea RHM este condiționată de polimorfismul genic și intervenția specifică a diferiților loci HLA.

Clasificarea modernă a RHM de tip IV:

- IVa mediată de Th1, monocite/macrofage, mediatori IFNγ/TNFα, provoacă inflamație monocitară exprimată clinic în 1-21 zile de la debutul tratamentului medicamentos prin *eczemă, dermatită de contact, exantem bulos și edem ± afectarea mucoaselor.*

- IVb mediată Th2, provoacă inflamație eozinofilică prin participarea citokinelor Il-4, Il-5, Il-13, eotaxina etc. manifestată clinic după una sau câteva zile după debutul tratamentului medicamentos prin *exantem maculo-papulos* sau, tardiv, după 2-6 săptămâni ca reacție medicamentoasă cu *eozinofilie și simptome sistemice.*

- IVc mediată de CD4 și/sau CD8 și limfocitul T citotoxic care provoacă apoptoza keratinocitelor prin intervenția mediatorilor perforin, granzym B și FasL. Clinic se exprimă ca exantem maculo-papular (după 1-2 zile), sindrom Stevens-Johnson/necroliză toxică epidermală, exantem pustulos, erupție fixă după 4-28 zile de la startul tratamentului cu medicamentul implicat.

- IVd mediată de celule T având ca efectori Il-8/CXCLB și GM-CSF care produc inflamație neutrofilică exprimată clinic în 1-2 zile prin *exantem pustulos acut generalizat.*

Sindromul hipersensibilizării multiple la medicamente

Această „alergie medicamentoasă", la două sau mai multe medicamente, are o frecvență mai mare de 30% din totalul RAM. S-au conturat câteva căi patogenetice posibile (14,15):

• reacție încrucișată prin unele similarități structurale, prin căi metabolice comune sau prin mecanism farmacologic comun al medicamentelor implicate

• exacerbarea unei alergii medicamentoase prin schimbarea tratamentului cu un medicament nou

• existența unui sindrom de intoleranță la trei sau mai multe medicamente diferite structural și farmacologic

Scanned with OKEN Scanner

Acest sindrom este inițiat de o activare masivă și durabilă a celulelor T dovedită de prezența abundentă a limfoblastelor în circulație și clinic prin exanteme severe sau rash medicamentos însoțit de eozinofilie și simptome sistemice. Expunerea concomitentă sau ulterioară la un alt medicament neimplicat în reacție încrucișată provoacă o nouă sensibilizare mediată de limfocitele T, care se exprimă clinic similar sau prin sindrom cutanat sever, hepatită, agranulocitoză (6).

Reacția de hipersensibilitate medicamentoasă non-alergică

Clasic este denumită *pseudo-alergie indusă de medicamente sau reacție anafilactoidă*, exprimată clinic prin manifestări asemănătoare reacției alergice, fără implicația unui mecanism imun subiacent (12,14).

Medicamentele implicate (raportate mai frecvent): AINS, substanțele de radiocontrast și opioidele care induc reacții de hipersensibilizare pe căi patogenetice specifice. Au fost dovedite: inhibiția enzimatică a ciclooxigenazei-1 (AINS), descărcarea mediatorilor din mastocite și bazofile prin influența hipertonicității preparatului (substanțe de radiocontrast) etc.

Patogenia RHM păstrează multe enigme; de exemplu nu a fost explicat faptul că bolnavi reactivi la amoxicilină au putut tolera alte antibiotice strâns corelate structural cu penicilina.

DIAGNOSTIC

Anamneza bine condusă este adesea suficientă pentru identificarea unei reacții de hipersensibilizare la medicament, astfel:

- vor fi luate în considerație toate medicamentele consumate, tolerate sau nu la un consum anterior
- calea de administrare, durata tratamentului cu medicamentul suspicionat și eventualele asocieri medicamentoase
- aprecierea intervalului de timp de la debutul tratamentului până la apariția simptomelor. Manifestarea clinică imediată poate avea mecanism imun (mediat IgE) sau poate fi o idiosincrazie, pe când reacțiile de hipersensibilizare tip II-IV apar după 10-14 zile sau mai mult.
- prezența atopiei
- evoluția unei infecții recente
- istoricul unor boli hepatice sau renale care pot afecta metabolismul medicamentului

Anamneza poate sub sau supraestima diagnosticul, ceea ce modifică opțiunile terapeutice.

Evoluția reacțiilor de hipersensibilizare medicamentoasă depinde de mecanismul de producere, cea mai bine studiată fiind evoluția alergiei prin

Scanned with OKEN Scanner

mecanism IgE la penicilină; nivelul IgE specifice serice scade în timp dar reacția alergică la administrarea penicilinei poate apare după ani. Acest aspect, posibil în evoluția RHM, este un argument puternic în favoarea elaborării unei anamneze meticuloase.

Manifestări clinice

La copii, ca și la adulți, RHM pot fi determinate prin oricare dintre mecanismele patogenetice cunoscute, exprimate clinic imediat sau tardiv, prin suferințe de organ (predominant cutanat) sau prin reacții multiorganice. Același medicament acționând pe căi patogenetice diferite se exprimă clinic diferit; aceeași manifestare clinică poate fi determinată de medicamente diferite (8)(16).

RHM sunt heterogene; clinic sunt clasificate astfel:

- RHM imediate care apar în 1-6 ore după administrarea medicamentului: urticarie, angioedem, rinită, conjunctivită, bronhospasm, simptome gastro-intestinale (greață, vărsături, diaree, dureri abdominale), anafilaxie, șoc anafilactic

- RHM non-imediate care apar în orice moment, după o oră de la administrarea medicamentului sau după mai multe zile: urticaria întârziată, erupții maculo-papuloase, erupții fixe medicamentoase, vasculite, necroză epidermală toxică și sindrom Stevens-Johnson, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, exantem acut pustulos generalizat, eriteme simetrice intertriginoase și flexurale și afectări ale organelor interne (ficat, rinichi, plămân), afectări hematologice (anemie, neutropenie, trombocitopenie)

Manifestări cutanate (6)

Urticaria și angioedemul cu debut în câteva minute după administrarea medicamentului, având potențial de evoluție spre anafilaxie. Pot fi produse de antibiotice betalactaminice prin mecanism IgE sau de inhibitori ai enzimei de conversie prin bradikinină (mecanismul IgE este cel mai frecvent).

Exanteme constând în macule și papule fine difuze, apărute la câteva zile (reacție de hipersensibilizare de tip întârziat) după inițierea tratamentului. Medicamentele cauzale pot fi: alopurinol, aminopeniciline, cefalosporine, antiepileptice, sulfamide antibacteriene.

Erupție fixă medicamentoasă cu aspect de plăci hiperpigmentate care evoluează cu recurențe în aceeași localizare cutanată sau mucoasă. A fost raportată după administrare de tetraciclină, AINS și carbamazepină.

Pustule acneiforme determinate de cortizon și exantem pustulos acut generalizat după antibiotice, blocanți ai canalelor de calciu.

Erupții buloase: vezicule tensive care apar sub tratament cu furosemid, vancomicină, vezicule flasce produse de captopril, penicilamină.

Scanned with OKEN Scanner

Erupții cutanate cu evoluție severă însoțite de simptome sistemice (17)

Sindromul Stevens-Johnson debutează prin febră înaltă, faringodinie, rinoree, tuse la 1-3 săptămâni după tratament cu sulfonamide antibacteriene, carbamazepin, barbiturice, alopurinol, aminopenicilină, AINS (48-64% cazuri).

Leziunile cutanate constau în macule pe față și trunchi care evoluează cu detașarea epidermului (eroziuni) până la 10% din suprafața corpului. Se asociază leziuni ale mucoaselor (conjunctiva, mucoasa bucală și genitală), cu cel puțin două localizări.

Necroliza epidermală toxică debutează la 1-3 zile după tratament cu medicamentele implicate și în sindromul Stevens-Johnson. Prezintă simptome prodromale mai severe prin asocierea de leziuni ale tractului gastrointestinal și respirator. Leziunile cutanate și eroziunile mucoaselor asemănătoare cu cele din sindromul Stevens-Johnson au un grad mai înalt de severitate, epidermul detașându-se pe mai mult de 30% din suprafața corpului (se evidențiază prin presiune ușoară digitală laterală, concomitent cu o mișcare de împingere – clasic semnul Nicolski). Această manifestare cutanată impune diagnostic diferențial cu epidermoliza stafilococică și cu stadiul eritematos al bolii Kawasaki.

Rush medicamentos însoțit de eozinofilie și simptome sistemice care poate debuta cu febră (50% cazuri), leziuni exantematoase severe (pot deveni edematoase, pustuloase, purpurice, exfoliative). Asociază limfadenopatie, hepatită, nefrită, cardită, eozinofilie, limfocite atipice; asociază rar leziuni mucoase. Debutează la 1-6 zile după administrarea unuia din medicamentele: fenitoin, carbamazepină, fenobarbital, sulfonamide, alopurinol, minociclină, nitrofurantoin, vancomicină, dapsona, abacavir, nevirapin, AINS.

Lupus cutanat cu debut variabil având aspect de plăci eritematoase, descuamate, cu fotodistribuție, după tratament cu hidroclorotiazide, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie, anti-TNFα. Uneori asociază și manifestări sistemice (artralgii, mialgii, febră, alterarea stării generale) după consum de hidralazină, isoniazid, procainamidă.

Leziuni specifice de organ

Hematologice: anemie hemolitică, trombocitopenie, granulocitopenie induse de penicilină, chinină, sulfonamide.

Hepatita și icterul colestatic provocate la unii subiecți de acidul paraaminosalicilic, sulfonamide, fenotiazine.

Pneumonită și/sau fibroză pulmonară declanșate de tratament cu nitrofurantoin, bleomicină, metotrexat.

Nefrită interstițială, glomerulonefrită membranoasă provocate mai frecvent de penicilină, sulfonamide, săruri de aur, AINS, penicilamină, alopurinol.

Scanned with OKEN Scanner

Reacții multiorganice severe

Anafilaxia mediată IgE sau prin reacții non-IgE .

Boala serului manifestată prin febră, urticarie/edeme, raportată după tratamente cu agenți biologici.

Vasculite sistemice cu leziuni multiple cutanate sau viscerale după tratament cu hidralazină, penicilamină, propiltiouracil.

Manifestări multiorganice care însoțesc erupțiile medicamentoase cutanate severe non-mediate IgE: sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermală toxică, rush cutanat cu eozinofilie și simptome sistemice.

Explorarea alergiei la medicamente

Testarea cutanată a hipersensibilizării medicamentoase. Este o procedură comună de diagnostic în practica curentă, testele in vitro nefiind totdeauna disponibile sau suficient validate. Testele cutanate prin înțepătură („prick"), intradermic (IDR) și prin contact direct al pielii cu medicamentul, conservantul, excipientul („patch" test) sunt bine tolerate de copii, reacțiile sistemice fiind semnalate cu o frecvență de 0,3-1,2%; nu au fost raportate reacții letale (18).

La copii valoarea diagnostică a testării cutanate în alergia medicamentoasă nu este încă precis determinată; multe date privind concentrația, standardizarea medicamentului/metabolitului explorat, sunt extrapolate din experiențe acumulate la adulți. Recomandările sunt diferite în funcție de experiența autorilor (exemplu testarea cefalosporinelor) (19).

Raportări ale grupului de specialiști ai EAACI au precizat aportul diagnostic al testului prick și a IDR cu citire imediată pentru alergia medicamentoasă de tip imediat. Pentru multe medicamente pozitivitatea testului este însoțită și de nivele crescute ale IgE serice specifice. IDR asigură o sensibilitate mai mare dar este însoțită de riscul reacțiilor sistemice, a reacțiilor prin iritație (pozitivitate falsă) și este invazivă la copii. Efectuarea IDR se recomandă în cazul negativității testului prick (20).

Testări cutanate prick și IDR sunt recomandate pentru diagnostic etiologic în alergia de tip imediat provocată de: betalactamine, anticoagulante (heparina și heparinoide), anestezice locale, substanțe de contrast iodinate, fluoresceina, clorhexidina, agenți blocanți neuro-musculari (confirmare și prin dozarea IgE serice specifice), anticonvulsivante, inhibitori de pompă protonică etc. Au fost stabilite concentrațiile non-iritante atât pentru medicamentele în soluții pentru administrare intravenoasă (în soluții nediluate sau în diluții adecvate fiecărui medicament) cât și pentru unele medicamente destinate administrării orale (pirazolone, coxibi, aspirină, ibuprofen etc.) (1).

Scanned with OKEN Scanner

Testul patch și/sau IDR cu citire întârziată, recomandate în cazul negativității testului prick, pot evidenția hipersensibilizarea medicamentoasă non-imediată (mediată de limfocitul T); de exemplu diagnosticul exantemului maculo-papulos apărut la mai multe ore de la ingestie. Unele medicamente care pot fi depistate prin test prick sau IDR nu sunt aplicabile în testul patch sau lipsește cumulul de experiențe privind concentrațiile non-iritante (21).

Testarea IDR poate fi utilă pentru diagnosticul RHM provocată de penicilină (specificitate diagnostică crescută) și pentru alte medicamente la care interpretarea rezultatelor se face cu prudență: cefalosporine, insulină, anestezice locale, miorelaxante, tiopental, tuberculostatice, anticonvulsivante, chinidină, vaccinuri, cis-platinum, penicilamină (11).

În cazurile cu istoric de manifestări clinice severe testarea cutanată va fi precedată de explorări in vitro.

Mai puțin documentată este valoarea testării cutanate în cazul suspectării agenților terapeutici biologici, anestezice locale, hormoni, insulina, antibiotice non-betalactamice, AINS, opioide (3).

Testarea cutanată se practică la 4-6 săptămâni după dispariția manifestărilor clinice ale RHM. Pentru testările prin înțepătură, IDR și uneori prin metoda patch se aplică medicamentele sub forma de soluții injectabile, nediluate sau diluate până la concentrații non-iritante stabilite de ghidurile de diagnostic. Testul prin înțepătură (pentru depistarea medicamentelor haptenă) nu este aplicabil în cazul medicamentelor care eliberează local histamină prin efect iritant (chinolone, opioide).

Medicamentele disponibile sub formă de tablete, capsule sau aplicare topică, pot fi testate cutanat după dizolvare (timp de minute/ore) în solvenți nu întotdeauna standardizați. Pentru testul patch trebuie folosit un dizolvant care să asigure medicamentului penetrarea optimă în piele (mulți autori recomandă petrolatum în concentrație 5-30%). Eliminarea posibilității reacției fals pozitive produsă de efectul iritant al medicamentului se face prin testarea martorilor sănătoși (peste 20 persoane)(20).

Acuratețea interpretării testelor cutanate se verifică prin testele de provocare atât în cazul răspunsului pozitiv, cât mai ales în cel negativ, care poate fi fals negativ.

Informații suplimentare privind semnificația diverselor metode de testare cutanată a sensibilizării la diverse grupuri de medicamente, concentrațiile non-iritante și metodele practice de lucru sunt disponibile în website http//eaaci.net/sections-a-igs/ig-on-drug-allergy/resources.html on the homepage of the Drug Allergy Interest Group of the EAACI.

Scanned with OKEN Scanner

Teste de provocare pentru excluderea sau confirmarea alergiei la un medicament suspectat se practică în unități spitalicești de către o echipă instruită special, aplicând tehnici specifice medicamentului incriminat (orientate de ghiduri) (22).

Principiul general al testelor de provocare constă în administrarea inițială de doze mici 1/10-1/100 din doza terapeutică care vor fi crescute ulterior secvențial, în 3-5 etape (test de provocare gradată), la 15-20-30 minute în suspiciunea de reacție de tip imediat și la 24-48 ore în reacția de hipersensibilizare de tip întârziat, până se atinge doza terapeutică. De exemplu protocolul pentru testarea sensibilizării la anestezice locale (11) se desfășoară în etape la fiecare 15 minute:

- prick test cu anestezic nediluat (nu se folosesc agenți care conțin epinefrină)
- dacă testul este negativ se administrează subcutanat (s.c.) 0,1 ml din diluția 1/100
- dacă reacția este negativă se repetă administrare s.c. 0,1 ml din diluția 1/10
- dacă reacția rămâne negativă se administrează s.c. 1 ml anestezic nediluat
- dacă reacția se menține negativă se administrează s.c. 2 ml anestezic nediluat

Intervalul dintre administrările medicamentului studiat este reglat de ghiduri și se desfășoară în funcție de reacțiile apărute, la nevoie se întrerupe și se aplică tratament simptomatic. Testul de provocare gradată este contraindicat la bolnavi cu istoric de RHM severe (risc de reapariție a RHM).

La copiii alergici introducerea unui medicament cu potențial alergizant înalt sau cu risc de reacție încrucișată se face cu prudență, precedată de un test de provocare gradată (23).

Teste pentru identificarea medicamentului incriminat

Determinarea IgE serice specifice se efectuează înaintea aplicării testării cutanate la bolnavii cu risc crescut pentru manifestări severe. Sensibilitatea diagnostică este variabilă în funcție de medicament: 0-50% pentru betalactamine, 78-84% (corelată cu severitatea clinică) pentru morfină, 91,6% pentru clorhexidin (100% pentru cei cu test cutanat pozitiv).

Interpretarea rezultatelor se face în contextul datelor acumulate pentru fiecare medicament. Valoarea IgE specifice serice scade lent în primii 3 ani de la accidentul alergic indus de medicament (10).

În cazul agenților biologici dozarea IgE bazată pe determinarea în ser a complexelor agent biologic-IgE are sensibilitate și specificitate înaltă. Se

Scanned with OKEN Scanner

va ține seama că nivelele crescute în ser ale IgG și a medicamentului interferă cu identificarea complexului agent biologic-IgE.

Testele celulare se practică în sânge proaspăt și constau în activări celulare cu oricare medicament suspectat și determinarea mediatorilor eliberați în supernatantul concentratului celular (10,12):

- dozarea în supernatant a histaminei și a leucotrienei C4 eliberate înainte și după activarea celulelor cu medicament. Această metodă s-a dovedit a avea sensibilitate și specificitate reduse (aplicabilitatea clinică este redusă).
- testul de activare a bazofilelor care constă în măsurarea activării determinată de adăugarea medicamentului sau a metaboliților săi; markerii sugestivi sunt CD63 și CD203c. Sensibilitatea și specificitatea testului sunt variabile în funcție de medicament. Este recomandat pentru: diagnosticul reacțiilor de sensibilizare non-imune, în alergia la betalactamine, la agenți blocanți neuro-musculari (ca metodă complementară altor teste in vitro), în alergia mediată IgE la pirazolone, fluorochinolone și în diagnosticul hipersensibilizării la substanțe de radiocontrast. Testul nu poate fi interpretat la non-responderi (10% cazuri).

Explorări în RAM mediată de limfocitul T (8,9,13)

Genotiparea pentru determinarea alelelor HLA folosind sânge periferic (proaspăt recoltat) este utilă depistării riscului de RHM mai ales în cazul unor medicamente administrate pe termen lung. Au fost semnalate corelații ale RHM severe cu anumite grupări HLA: HLA-B* 57:01-abacavir, HLA-B* 15:2-carbamazepină exprimate clinic prin sindrom Stevens-Johnson/necroliză toxică epidermală, HLA-B* 58:01-allopurinol (sindrom Stevens-Johnson/necroliză toxică epidermală și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice).

Sunt recomandate determinări screening ale acestor alele HLA de risc la bolnavi care necesită tratamente cu medicamentele menționate.

Testul de transformare limfoblastică (TTL). Sensibilitatea și specificitatea diagnostică sunt variabile în diverse forme clinice de manifestare a RHM, în diverse etape de evoluție a acestora. Sensibilitatea diagnostică este mai mare decât a testului cutanat în cazul RHM cu debut întârziat. TTL și-a dovedit utilitatea în diagnosticul RHM la AINS, vancomicină, substanțe de radiocontrast (acestea influențează proliferarea limfocitului T chiar și în absența sensibilizării specifice).

ELISpot (enzyme-linked immunosorbent spot assay) s-a dovedit util pentru determinarea numărului de celule care eliberează citokine și markeri citotoxici după activare cu medicamentul incriminat. Testul rămâne pozitiv

Scanned with OKEN Scanner

câțiva ani. În reacțiile de hipersensibilizare întârziată, sensibilizarea este semnalată de creșterea IFNγ, iar citotoxicitatea de granzim B și granulizim.

Combinația flow-citometrie și ELISA detectează celulele cu molecule de suprafață suprareglate și mediatorii inflamatori după stimularea cu medicamentul studiat. De exemplu suprareglarea CD69 și creșterea IFNγ, Il-10 și Il-5, reprezintă o combinație sugestivă de markeri (cu sensibilitate 75%) în reacțiile de RHM non-imediate produse de betalactamine, carbamazepină, sulfametoxazol.

Pentru acuratețea diagnosticului in vitro, mai ales în reacțiile medicamentoase non-imediate se recomandă explorare combinată TTL, ELISpot, markeri celulari, determinări de citokine eliberate prin stimulare medicamentoasă.

Teste pentru determinarea hipersensibilizării medicamentoase non-alergice. Cea mai studiată este hipersensibilizarea la AINS, dar tehnicile nu sunt încă standardizate.

Dozarea metaboliților acidului arahidonic, a cisteinilleucotrienelor și 15-HETE eliberați în supernatantul leucocitelor stimulate cu AINS; valoarea diagnostică este limitată.

Testul de activare a bazofilelor pentru diagnosticul RAM la AINS cu manifestări respiratorii are o sensibilitate 30-78% și specificitate 40-83%; în formele cu manifestări cutanate are o specificitate de 31-90%.

Alte investigații în hipersensibilizarea medicamentoasă:

Determinări ale unor markeri din ser, plasmă, urină: triptaza, histamina și metaboliții săi, prostaglandine, citokine pro-inflamatorii, chemokine, leucotriene (C4, D4) (vezi capitolul Diagnosticul bolilor alergice.).

Studiul celulelor din sângele periferic se practică prin flow-citometrie secvențial (în faza acută și perioada de remisiune). Dominația unor subseturi celulare cu anumiți markeri de suprafață este interpretată individualizat și în asociere cu rezultatele biopsiei cutanate.

Biopsia cutanată din zona afectată se practică în special în manifestările cutanate semnificative. Studiile de histopatologie, imunohistochimie și/sau biologie moleculară pun în evidență subseturile dominante de celule și markerii lor specifici de suprafață.

PRINCIPII DE TRATAMENT

Profilaxia RHM la copii

- Evitarea abuzului de medicamente
- Recomandarea unui tratament medicamentos va fi precedată de anamneză pentru a depista existența unui teren atopic și a unui istoric pozitiv

Scanned with OKEN Scanner

pentru RHM; este o etapă grevată de dificultăți generate de heterogenitatea exprimării clinice a RHM și frecvența confuziilor de diagnostic.

• Efectuarea explorărilor alergologice în cazul suspicionării unei RHM în antecedente, la un anumit medicament.

• Administrarea unei medicații protectoare (antihistaminice, cortizon) înaintea prescrierii unui medicament cu potențial alergizant la copii atopici și/sau cu alte alergii în evoluție.

Măsuri imediate în RHM: întreruperea administrării medicamentului suspectat (cu excepția unor alergii ușoare), tratament simptomatic și patogenetic în funcție de gravitatea manifestărilor RHM.

Tratamentul RHM de tip imediat fără risc vital cuprinde: antihistaminice, corticosteroizi, eventual bronhodilatatoare și alte măsuri adaptate la caz.

Anafilaxia severă impune ca primă măsură administrarea epinefrinei și continuarea tratamentului în unități medicale de urgență (vezi capitolul Anafilaxia).

În RHM de tip întârziat, cu risc vital, se aplică (cu rezultate controversate) tratament cu imunosupresive și imunomodulatoare: corticosteroizi, ciclosporină, imunoglobuline i.v., plasmafereză, micofenolat de mofetil etc.

O meta-analiză recentă privind efectele tratamentului cu diverse medicamente în sindromul Stevens-Johnson/necroliză toxică epidermală, a evidențiat o reducere a ratei mortalității sub tratament asociat corticosteroizi sistemici-ciclosporină. Rezultatele au fost mai bune comparativ cu cele obținute sub alte tratamente: imunoglobulină i.v., plasmafereză, talidomidă, ciclofosfamidă, inhibitorii factorului de necroză tumorală sau ai factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (24).

În ultimele decenii este în curs de evaluare beneficiul terapeutic al unor agenți biologici (de exemplu: inhibitori Il-5, inhibitori ai factorilor de transcripție nucleară) (4).

Administrarea sistemică îndelungată a corticosteroizilor (i.v., oral) este însoțită de complicații infecțioase, reactivări ale unor infecții virale și alte complicații metabolice. Numeroși autori pledează pentru asocierea curelor scurte de corticosteroizi cu medicamente adresate componentelor patogenetice imunologice (tratamente cu agenți biologici) din RHM de tip întârziat.

Strategia terapeutică în sindromul hipersensibilizării multiple la medicamente (25):

- evitarea sau restrângerea la minimum a administrării de medicamente la bolnavi cu RHM mediată celular

Scanned with OKEN Scanner

- evitarea antipireticelor și a antibioticelor (exceptând cele absolut necesare)
- administrarea medicamentelor absolut necesare în doze mici (sub 50 mg/zi)
- corticoterapie pentru supresia răspunsului imun
- tratament nutrițional, menajarea microbiomului și alte măsuri pentru susținerea maturizării sistemului imun, vaccinări, asistență psihologică și reducerea expunerii la îmbolnăviri pentru a obține intervale lungi (zile, săptămâni) fără necesar de medicamente.

Desensibilizarea este definită ca inducție temporară a unui status de toleranță pentru medicamentul implicat în RHM, dovedit prin explorări specifice ca determinant al reacției de hipersensibilizare. Metoda are efecte asupra sistemului imun și se însoțește de riscul reacțiilor alergice; indicații:

- medicamentul implicat în RHM este mai eficient decât alternativele sale în anumite boli; de exemplu tuberculostaticele, anumite antibiotice în fibroza chistică, trimetoprim-sulfametoxazol pentru pneumonia cu Pneumocystis carini din infecția HIV
- medicamentul implicat în RHM este de neînlocuit. Exemplu penicilina la gravida cu sifilis sau un chimioterapic destinat unei anumite malignități

Desensibilizarea este performantă în cazul RHM mediată IgE (exemplu betalactamine) și în hipersensibilizare non-IgE (exemplu antibiotice non-betalactaminice, AINS, antineoplazice).

Tehnica desensibilizării constă în administrarea medicamentului care a provocat RHM, în doze crescătoare care pornesc de la 1/1.000.000-1/10.000 din doza terapeutică, se desfășoară cu mai mult de 10 administrări la intervale scurte (10 minute-2 ore), până se atinge cumulativ doza terapeutică zilnică. În cazul apariției unor reacții se oprește administrarea, se tratează complicația și se continuă procedura de desensibilizare după ștergerea simptomelor (23).

Toleranța obținută este temporară (ore, zile); se menține prin administrarea continuă a medicamentului. În cazul chimioterapicelor care se administrează rar (la 4 săptămâni), este necesară desensibilizarea la fiecare etapă (26).

Mecanismele desensibilizării nu sunt bine descifrate. În RHM mediate IgE este posibil ca dozele suboptimale administrate să se lege simplu *fără legare încrucișată*, la IgE ancorate la receptorii mastocitelor și bazofilelor, blocându-le. O altă explicație ar fi *internalizarea receptorilor IgE*, depletizând suprafața celulelor de acești receptori în cadrul procesului de endocitare și

Scanned with OKEN Scanner

reciclare a membranei, determinând lipsa de răspuns a mastocitelor și bazofilelor (Steinman 1983 citat de 23).

În RHM non-alergice s-au emis diferite ipoteze privind mecanismele desensibilizării. În cazul aspirinei și a altor AINS desensibilizarea rapidă este probabil favorizată de scăderea producerii de triptază și leucotriene. Nu este încă explicată obținerea desensibilizării pentru chimioterapice, agenți biologici, sulfonamide, antibiotice non-betalactamice (23,26).

Desensibilizări însoțite de succes, efectuate în baza unor protocoale bine documentate, s-au obținut pentru penicilină, sulfonamide, aspirină/AINS, chimioterapice, anticorpi monoclonali. Mai puțin documentate și susținute sunt desensibilizările pentru cefalosporine, aminoglicozide, vancomicină, tuberculostatice, insulină etc.

Desensibilizarea fiind însoțită de riscul reacțiilor sistemice severe se desfășoară în unități medicale dotate pentru intervenții în urgență, este efectuată de specialiști instruiți care aplică ghidurile elaborate de organisme internaționale.

Educația familiei/bolnavului

Se oferă informații privind posibilitatea alergiei la medicamente și explicații privind situația bolnavului. Cunoașterea bolii va stimula aderența familiei/bolnavului la tratament.

Câteva repere din planul educațional: evitarea automedicației, evitarea administrării pe orice cale a medicamentului sensibilizant (inhalatorie, contact cutanat etc.), prezentare la consult în cazul suspiciunii apariției unei RAdM. Se oferă alternative de tratament.

Bolnavii care au avut o reacție sistemică vor purta asupra lor o brățară cu atenționarea „alergic la...” și vor avea la îndemână o trusă de urgență cu adrenalină 1% pentru auto-administrare (ANAPEN 0,15 mg), un preparat cortizonic injectabil, un antihistaminic.

Trebuie obținut acordul scris al familiei pentru continuarea (în anumite situații) a tratamentului cu medicamentul sensibilizant, aplicând protocoale speciale și premedicație cu antihistaminice, cortizon, beta-agoniști (atenționare: nu previn reacțiile mediate IgE).

ALERGIA LA ANTIBIOTICE

Reacții de hipersensibilizare la beta-lactamine

Sakko K.A. și colab. (2017) prin meta-analiza a 24 studii pe subiecți spitalizați cunoscuți ca alergici la penicilină au dovedit că frecvența reacțiilor de hipersensibilitate la betalactamine (RHβL) este supraevaluată prin studiile bazate pe chestionar. Raportările pe loturi explorate alergologic

Scanned with OKEN Scanner

reduc frecvențele declarate cu 7% până la 60% din cazurile declarate pe chestionar. Testarea cutanată ± proba de provocare orală cu amoxicilină a dovedit existența reală a supradiagnosticului; rezultatele obținute au stimulat creșterea prescripției acestor antibiotice, reducându-se astfel riscul reprezentat de utilizarea abuzivă a antibioticelor cu spectru larg, ceea ce duce la creșterea incidenței rezistenței la antibiotice (27).

Sunt raportate preponderent reacții alergice non-imediate care pot fi confundate cu exanteme virale (exantem maculo-papulos cu debut după 24-48 ore de la inițierea tratamentului).

La adulți (segment populațional mai bine studiat) prevalența raportată are variații de la 7,92% la 58,3% din RAdM, cu mecanism de hipersensibilizare mediată IgE 86% și reacții de tip întârziat 3,77%.

Manifestările cutanate ale RHβL pot fi confundate cu cele produse de componentele microbiene rezultate sub efectul medicamentului. Aceste componente absorbite de intestinul subțire și procesate de celulele prezentatoare de antigen, pot circula în ser ca exosomi inducând răspuns imun mediat celular (cauză de supradiagnostic în RHβL) (9).

În practica curentă diagnosticul RHβL se bazează pe istoricul simptomelor corelate cu administrarea medicamentului și testările cutanate la concentrații neiritante. Sensibilitatea testelor cutanate la beta-lactamine este apreciată diferit, până la 70% în reacțiile imediate și 10-30% în reacțiile non-imediate, în care răspunsul cutanat poate fi redus (28).

Penicilina se degradează spontan (în condiții fiziologice) 95% în peniciloil (determinant alergenic major), iar din porțiunea rămasă nedegradată rezultă determinanți alergenici minori, peniciloat și peniloat (Fig.1).

Prevalența alergiei la penicilină la bolnavi spitalizați a fost estimată la 15% iar în evidențele extraspitalicești la 9-12%, în medie 10% din totalul bolnavilor tratați cu penicilină (6).

Alergia la penicilină este cauză frecventă de anafilaxie pe orice cale de administrare a medicamentului, mai frecvent după administrarea parenterală. Suspectarea anamnestică a acestei alergii impune testarea cutanată a sensibilizării specifice înainte de recomandarea unui tratament cu penicilină. Sunt recomandate testări cu determinantul alergenic major și cu mixtură de determinanți minori (încă nedisponibilă în toate centrele de alergologie).

Au fost raportate cazuri de anafilaxie la penicilină, urmate de testări negative cu determinant major dar cu pozitivitate pentru mixtura determinanților minori (20% cazuri) (11).

Scanned with OKEN Scanner

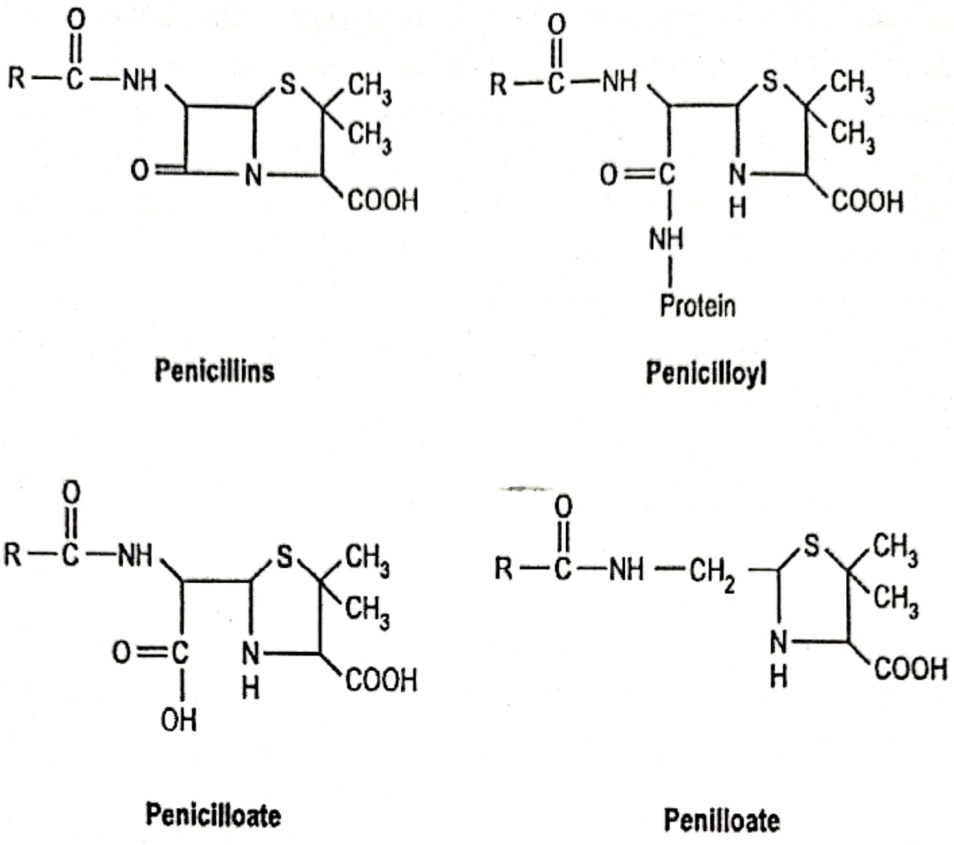


Fig. 1. Structura determinanților antigenici major și minori ai penicilinei. Grupul R al lanțului lateral determină specificitatea penicilinei (reproducere după 1)

Totuși, testarea prick cu penicilină G în concentrație de 10.000 u.i./ml. este fidelă pentru determinarea sensibilizării atât pentru alergenul major cât și pentru cei minori; interpretarea rezultatului va fi corelată cu istoricul meticulos al RHβL, în condițiile respectării concentrațiilor neiritante (Tabel I). Negativitatea testului la cei cu istoric pozitiv de alergie la penicilină are o frecvență de 1-3%, iar proba de provocare în aceste cazuri a produs reacții alergice minore, autolimitate (8).

Testarea cutanată (prick, IDR) la penicilină nu este considerată predictivă în cazul manifestărilor cutanate cu debut tardiv (erupții maculo-papuloase întârziate) sau când manifestările clinice sugerează o reacție de hipersensibilizare mediată de complexe imune. Rezultatul este considerat pozitiv când papula este cu 3 mm. mai mare decât cea a testelor martor (histamină, ser fiziologic). Testul trebuie efectuat de personal instruit.

Bolnavi toleranți pentru penicilină pot dezvolta alergie la *amoxicilină sau ampicilină* prin formare selectivă de IgE direcționate spre lanțul R.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I. Concentrații non-iritante pentru testarea sensibilizării la beta-lactamine. Reproducere după 21

Medicament	Test prick	IDR	Test patch pozitiv
Peniciloil	$5X10^{-5}$ mM	$5X10^{-5}$ mM	-
Mixtură determinanți	$2X10^{-2}$ mM	$2X10^{-2}$ mM	-
Benzilpenicilina	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicilina	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicilina	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cefalosporine	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

Romano A. si colab. (2012) sugerează că o creștere până la 20 mg/ml în cazul testării cefalosporinelor (cu excepția cefipim) nu are efecte iritante și păstrează specificitatea rezultatului (29).

La cei cu istoric de RHβL severe se efectuează testul prick înainte de recomandarea oricărui antibiotic beta-lactaminic. Dacă testul este negativ se practică IDR cu antibioticul ales diluat 1/1000 sau 1/100 (în funcție de severitatea reacțiilor relatate în anamneză).

Alergia la combinația amoxicilină/acid clavulanic poate fi de tip imediat sau întârziat, produsă numai de acidul clavulanic. Testarea cutanată numai cu amoxicilină sau proba de provocare rămân negative comparativ cu pozitivitatea testului efectuat cu combinația amoxicilină/acid clavulanic.

Bolnavii cu erupție morbiliformă cu debut tardiv după amoxicilină nu au risc de reacție mediată IgE la penicilină, nu necesită testarea cutanată înaintea unui tratament cu penicilină; testarea sensibilizării la penicilină se practică la cei la care erupția urticariană a asociat simptome sistemice sau istoricul nu este clar.

Pentru tratamentul bolnavilor cunoscuți cu alergie la penicilină pot fi recomandate antibiotice cu risc redus de reacție încrucișată: carbapeneme (exemplu imipenem), monobactami (exemplu aztreonam, cu excepția celor alergici la ceftazidim) sau cefalosporine din generația a doua și a treia. Se recomandă efectuarea profilactică a testelor cutanate și, în funcție de gravitate și administrare prin provocare gradată (30).

Alte antibiotice cu inel beta-lactaminic în structură: cefalosporine, monobactami, carbacefeme, carbapeneme (Fig.2).

Scanned with OKEN Scanner

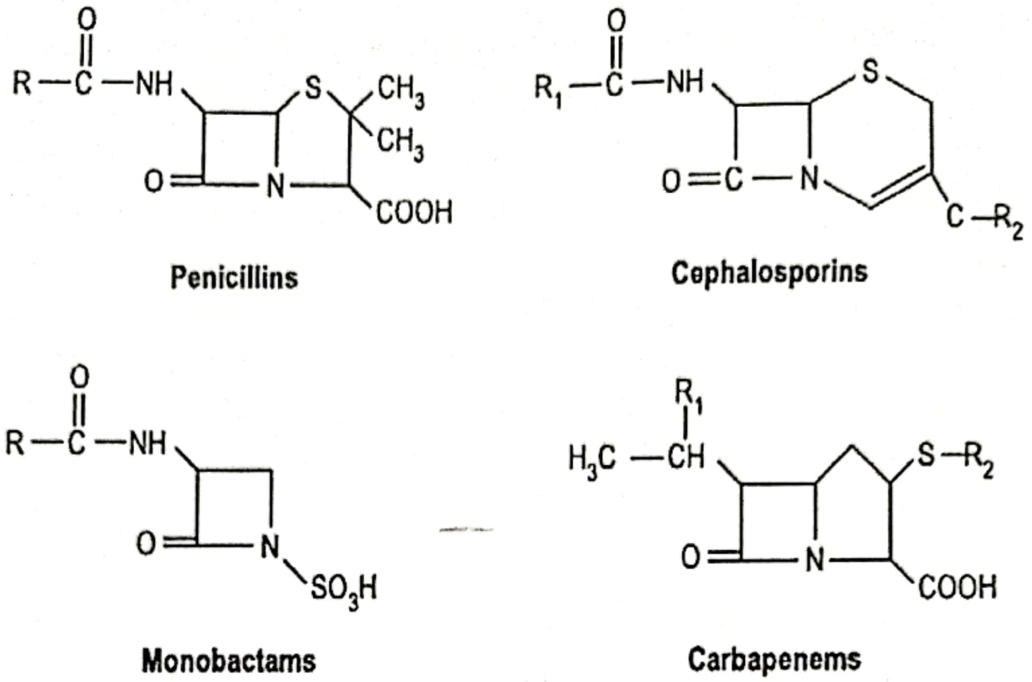


Fig. 2. Structura antibioticelor beta-lactaminice (reproducere după 1)

Cefalosporinele au fost grupate în funcție de existența grupurilor R_1 și R_2 a lanțurilor laterale, alături de amoxicilină și ampicilină.

- Antibiotice beta-lactaminice care au grupul R_1 identic:
  - amoxicilina, cefadroxil, cesprozil, cefatrizin
  - ampicilina, cefaclor, cefalexin, cefaloglicin, loracarbef
  - ceftriaxona, cefotaxim, cepodoxim, cefditoren, ceftizoxim, cefmenoxim
  - cefoxitin, cefaloridin, cefalotin
  - cefamandol, cefonicid
  - ceftazidim, aztreonam
- Grupuri de antibiotice beta-lactaminice care au grupul R_2 identic:
  - cefalexin, cefadroxil, cefradin
  - cefotaxim, cefalotin, cefaloglicin, cefapirin
  - cefuroxim, cefoxitin
  - cefotetan, cefamandol, cefmetazol, cefpiramid
  - cefaclor, loracarbef
  - ceftibuten, ceftizoxim

Este posibilă o reacție alergică încrucișată între cefalosporine și penicilină, totuși reacțiile anafilactice la cefalosporine la bolnavi cu istoric de anafilaxie la penicilină au o frecvență redusă, sub 2%. Bolnavii cu test cutanat negativ la penicilină nu prezintă risc pentru alergie la cefalosporină în 90% cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii cu istoric de anafilaxie la penicilină administrarea cefalosporinelor va fi precedată de testarea sensibilizării la penicilină; pozitivitatea testului determină evitarea cefalosporinei și recomandarea unui antibiotic alternativ. De asemenea la acești bolnavi cu istoric pozitiv de hipersensibilizare la penicilină, pentru mai multă siguranță, poate fi aplicată și testarea la cefalosporina pentru care s-a opționat. Rezultatul pozitiv precizează existența alergiei la cefalosporina testată dar răspunsul negativ are o valoare nesigură (20).

Majoritatea autorilor consideră că *bolnavii cu istoric de reacție mediată IgE la cefalosporină* pot urma tratament cu penicilină dacă testarea pentru penicilină este negativă. Pozitivitatea testării la penicilină impune alegerea unui tratament antibiotic alternativ sau desensibilizare rapidă la penicilină; se poate opționa pentru administrarea cefalosporinei prin provocare gradată.

În practică, pentru alegerea unui tratament cu o cefalosporină la un bolnav cu istoric pozitiv față de altă cefalosporină, se va ține seama că nu este exclusă reacția alergică încrucișată între cefalosporine. În această situație se recomandă precizarea diagnosticului prin probă de provocare gradată și desensibilizarea cu cefalosporina care va fi administrată sau un tratament antibiotic alternativ (1,26).

Monobactamii sunt structurați cu inel monociclic. Prototipul aztreonam prezintă reacție încrucișată numai cu ceftazidim, având grupul R identic. Astfel, bolnavii alergici la penicilină sau cefalosporine (cu excepția ceftazidim) pot primi aztreonam.

Reacții de hipersensibilizare la antibiotice non beta-lactaminice

Alergia la antibioticele non beta-lactaminice (mai puțin frecventă decât cea la beta-lactamine) înregistrează o tendință de creștere fie reală prin amplificarea recomandărilor, fie prin recunoașterea, raportarea mai frecventă.

Reacții de hipersensibilizare (RH) la aminoglicozide

Cunoscute ca nefrotoxice și ototoxice, induc și reacții alergice având o frecvență apreciată la: gentamicina peste 2%, amikacina 0,1-2%, kanamicina 0,1-0,5%. Neomicina deține cea mai mare frecvență între medicamentele topice, aproximativ 2,6% în Europa și 11,4% în SUA (31).

Cele mai frecvente hipersensibilizări se produc sub tratamentele topice cronice cu neomicină, gentamicină și tobramicină, manifestate clinic prin urticarie, erupție maculo-papuloasă, erupție fixă medicamentoasă, necroliză toxică epidermală.

Alte căi de sensibilizare la diverse aminoglicozide semnalate: injectabilă (amikacina), inhalată (tobramicina), prin alimente contaminate, culturi de celule pentru fertilizare in vitro, preparate pentru imunoterapie (mai frecvent streptomicina). RH s-au exprimat clinic sever prin sindrom de

Scanned with OKEN Scanner

suferință sistemică cu eozinofilie (amikacina), bronhospasm sever asociat cu erupție cutanată (tobramicina), anemie hemolitică (streptomicina) sau, mai rar, prin anafilaxie (streptomicina, gentamicina) (32).

Patogenia RH la aminoglicozide este descifrată parțial: mediere IgE, mediere IgG (prezența IgG specifice anti-streptomicină la bolnavi cu anemie hemolitică) și mediere celulară cu exprimare clinică întârziată, ca dermatită de contact.

A fost semnalată alergie încrucișată între antibioticele din acest grup: neomicină – sistomicină și amikacină (frecvență 2%) și neomicină – netilmicină, streptomicină (frecvență 1-5%).

Investigații pentru precizarea etiologică a RHM la diverse aminoglicozide:

- test cutanat prick (încă nevalidat) – pozitiv pentru tobramicină, gentamicină, framicetin, streptomicină. Pentru testarea streptomicinei concentrațiile variază de la 0,1 la 1 ng/ml crescând treptat până la 20 ng/ml, cu prudență maximă pentru a evita anafilaxia.
- IDR recomandat la cei cu test prick negativ; concentrațiile neiritante pentru gentamicină și tobramicină au fost stabilite la 4 mg/ml. Mulți autori susțin că nu există nici o testare cutanată validă pentru diagnosticul de hipersensibilizare imediată la aminoglicozide.
- testul patch cu citire întârziată (72-96 ore) este recomandat, la copii sub vârsta de 3 ani pentru diagnosticul dermatitei de contact, cu neomicină, gentamicină, tobramicină în concentrație 20% și 1% pentru streptomicină, în 20% petrolatum.
- valoarea diagnostică a IgE serice este încă neprecizată.

La bolnavi cu istoric de RHM la aminoglicozide se evită înlocuirea unui medicament cu altul din acest grup datorită riscului de reacții încrucișate.

Desensibilizarea semnalată ca posibilă se practică în centre specializate.

Clindamicina

Derivat al lincomicinei, este implicat în RAdM de tip: diaree, colită pseudomembranoasă, granulocitopenie, trombocitopenie, creșterea transaminazelor serice. Alergia la clindamicină a fost semnalată rar, cu severitate variabilă, de la reacții de tip imediat (urticarie, angioedem, anafilaxie), la reacții care apar la 7-10 zile de la inițierea tratamentului: exantem maculopapulos, erupții buloase, exantemul pustulos generalizat acut, sindrom Stevens-Johnson, erupții cutanate însoțite de eozinofilie și manifestări sistemice (32).

Patogenetic, RH la clindamicină a fost corelată mai ales cu hipersensibilizarea mediată celular, confirmată prin pozitivitatea testului patch la 15-30% din totalul cazurilor declarate (33).

Scanned with OKEN Scanner

Exantemul maculo-papulos cu debut întârziat dispare spontan după întreruperea tratamentului cu clindamicină; formele severe necesită tratament intensiv. Evoluția naturală a alergiei la clindamicină nu este cunoscută.

Tuberculostatice

Etambutol, isoniazida, rifampicina și pirazinamida sunt medicamente situate în prima linie de tratament a tuberculozei; produc efecte adverse predictibile caracteristice fiecăruia și reacții de hipersensibilizare cu frecvență și gravitate variabilă. Studii moderne corelează potențialul hipersensibilizant al tuberculostaticelor și variabilitatea exprimării clinice cu polimorfisme genice și anumite grupări HLA (34).

Majoritatea studiilor clinice privind RHM la tuberculostatice cuprind adulți cu tuberculoză pe fondul imunodeficienței dobândită prin infecție HIV, alcoolism, diabet sau alte boli cronice imunodepresante.

Administrarea acestor medicamente în tratament combinat creează dificultăți în izolarea medicamentului implicat în hipersensibilizare.

RAdM ale tuberculostaticelor de primă linie (etambutol, isoniazidă, rifampicina, pirazinamida) sunt erupții cutanate, prurit, hepatită, greață și vărsături, trombocitopenie, artralgii, simptome neuropsihiatrice (32).

Etambutol. Este cauză rară de reacții cutanate de tip căderea părului, rush, prurit, urticarie, angioedem, vergeturi sau dermatită exfoliativă și foarte rară pentru manifestări cutanate și sistemice însoțite de eozinofilie. Patogenia alergiei la etambutol nu este cunoscută.

Procesul de demielinizare responsabil de nevrita optică (complicația cea mai severă) a fost corelat cu anumite grupări HLA, suspectându-se ca posibil un atac imunologic. Nevrita optică poate fi reversibilă în săptămâni sau luni de la întreruperea tratamentului cu etambutol sau evoluează cu scăderea acuității vizuale și chiar orbire.

Isoniazida prin metabolizare se transformă în metaboliți reactivi sau imunogenici. Produce alergii de tip rush morbiliform sau lichenoid, prurit și extrem de rar sindroame cutanate severe însoțite de manifestări sistemice. Pot apare febră și neuropatie periferică (dispar la 72 ore de la întreruperea medicamentului), anticorpi anti-nucleari; evoluția către lupus medicamentos sistemic este rară, sub 1%.

RAdM predictibile sunt mai frecvente deoarece isoniazida este metabolizată prin acetilare și moleculele rezultate (acetilate) pot fi agresive direct provocând leziuni celulare (exemplu hepatită sau necroză hepatică) sau prin formarea de complexe imunogenice.

Efectul inhibitor al isoniazidei asupra diaminooxidazei și monoaminooxidazei favorizează apariția unor reacții de tip alergic după consumul de alimente care conțin histamină sau tiramină. Reacțiile alergice se pot mani-

Scanned with OKEN Scanner

festa rapid, în 2 minute, sau tardiv (după 2 luni) de la inițierea tratamentului (35).

Precizarea diagnosticului de alergie la isoniazidă se face prin probă de provocare gradată, considerată cea mai fidelă metodă de explorare.

Rifampicina produce RH prin mediere IgE (urticarie, anafilaxie), confirmată de IDR la diluția 1/10.000 (neiritativă) și de prezența IgE specifice; prin citotoxicitate dependentă de anticorpi (anemie hemolitică, trombopenie, insuficiență renală) și prin complexe imune (sindrom gripal, boala serului).

Uneori în patogenia manifestărilor hipersensibilității la rifampicină se combină hipersensibilizarea cu deficite metabolice. De exemplu: hepatita medicamentoasă sub tratament cu rifampicină poate fi provocată atât prin RHM cât și prin deficit al glutation S-transferazei M_1 și/sau al acetil N-transferazei.

Alergia la rifampicină se poate manifesta prin roșeața feței și a gâtului, urticarie/anafilaxie, erupții maculo-papuloase, pemfigus, sindrom Stevens-Johnson/necroză epidermală cu eozinofilie, LES. Tabloul clinic poate fi agravat de trombocitopenie, hepatită sau patologie determinată de toxicitatea renală (necroză tubulară, glomerulonefrită rapid progresivă, nefrită interstițială, sindrom nefrotic sau numai proteinurie.

Observații clinice au sugerat că exprimarea RHM la rifampicină este corelată cu modalitatea de administrare: administrarea zilnică se poate însoți de rush cutanat, efecte gastro-intestinale, hepatită, trombocitopenie, iar administrarea intermitentă de sindrom gripal, anafilaxie, anemie hemolitică, insuficiență renală (32).

Pirazinamida, analog sintetic al nicotinamidei, este un tuberculostatic eficient care se administrează în combinație cu isoniazida, rifampicina, etambutol. RHM semnalate specifice pirazinamidei, dificil de disociat, constau în roșeață imediată (o oră după administrare), rush pruriginos și anafilaxie. Patogenetic a fost propusă intervenția unui mecanism prostaglandinic (36). Măsura terapeutică în manifestările severe constă în întreruperea administrării medicamentului. În cazul manifestărilor cutanate mai puțin severe se practică desensibilizare.

Chinolone

Utilizarea fluorochinolonelor în pediatrie, restricționată inițial datorită leziunilor articulare provocate la animale tinere, a devenit posibilă (recomandată prudent) prin acumularea de raportări clinice care au dovedit că artralgia și artropatia, complicații rare la copil, dispar fără sechele după oprirea tratamentului (37).

Scanned with OKEN Scanner

Academia Americană de Pediatrie în a 28-a ediție a Red Book 2009 a adus precizări privind recomandarea fluorochinolonelor la copii: infecții multi-rezistente cu Pseudomonas sau Micobacterii, infecții cu bacterii Gram negative tratate oral prelungit cu antibiotice, infecții severe la bolnavi cu fibroză chistică sau cu imunodeficiențe severe. Treptat, fluorochinolonele fiind în general bine tolerate și având un spectru larg de acțiune, au ocupat un loc tot mai important în tratamentul infecțiilor la sugari și copii. Agenții cuprinși în cele patru generații de fluorochinolone (Tabel II) au activitate bactericidă diferențiată (38). Generațiile mai vechi sunt mai active pe bacterii Gram negative și mai puțin eficiente în infecțiile cu Gram pozitivi, iar fluorochinolonele din generația III și IV sunt mai active pe Gram pozitivi. Moxifloxacina și gatifloxacina au reprezentat o speranță în tratamentul tuberculozei cu bacil Koch multi-rezistent (39).

Tabel II. Generații de fluorochinolone (38)

Prima generație	acid nalidixic
A doua generație	ciprofloxacin, levofloxacin, enoxacin, fleroxacin, ofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin
A treia generație	gatifloxacin, gemifloxacin, grepafloxacin, sparfloxacin
A patra generație	moxifloxacin, trovafloxacin

RAdM comune chinolonelor sunt: grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, somnolență, amețeală, astenie, cefalee, nervozitate; aceste reacții dispar la întreruperea tratamentului (40).

Hipersensibilizarea la chinolone (raportată tot mai frecvent) se poate manifesta clinic prin prurit generalizat, erupții maculo-papuloase, urticarie/angioedem, anafilaxie; erupțiile fixe sau necroza epidermală toxică sunt rare.

Cele mai frecvente RH la chinolone raportate la adulți au fost de tip imediat, provocate mai frecvent de moxifloxacină și favorizate de prezența atopiei. RH induse de ciprofloxacină au fost în majoritatea cazurilor de tip anafilactic (peste 50%); reacțiile cutanate de tip întârziat sunt rare (32).

Testarea cutanată se recomandă și se interpretează cu prudență deoarece unele chinolone descarcă histamină din mastocite prin mecanism direct. Diluțiile recomandate pentru testul prick sunt 5mg/ml levofloxacină, 2mg/ml ciprofloxacină și 1,6mg/ml moxifloxacină; pentru IDR concentrațiile nu sunt încă standardizate și au fost efectuate în diluții variabile de la 1/1000 la 1/100. Rezultatele testului patch sunt conflictuale și inconsistente.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru unele chinolone este semnificativă pentru diagnostic valoarea IgE specifice serice (ciprofloxacina, ofloxacina).

Testul de provocare confirmă cu fidelitate diagnosticul (90%) dar este însoțit de riscul recăderii manifestărilor clinice (atenție la anafilaxie).

Tratamentul constă în evitarea medicamentelor din generația chinolonei sensibilizante. Se recomandă explorare alergologică înainte de prescrierea unei quinolone din alt grup, datorită riscului de alergie încrucișată. Au fost stabilite protocoale pentru desensibilizare în cazul RH la ciprofloxacină (41).

Sulfametoxazol – trimetoprim

Este o combinație de sulfamide antibacteriene cu utilizare largă (inclusiv la copii începând cu vârsta de 2 luni) în tratament pe termen scurt sau tratamente de durată (profilaxie și tratament al Pneumocistis jiroveci din infecția HIV, toxoplasmoză, nocardioză, granulomatoza loco-regională cu poliangeită).

În afara efectelor secundare provocate mai frecvent de sulfametoxazol (SMX), acest medicament combinat se poate însoți de RHM provocate de ambele componente.

Sulfametoxazol poate provoca RHM prin mecanism pro-haptenă – haptenă mediat IgE sau prin interacțiune farmacologică cu receptori imunologici: direct cu molecule HLA (p-i HLA) și/sau cu receptorul LT (p-i LTR) stimulând direct sau indirect LT (42).

SMX este metabolizat în ficat și devine nitrosulfametoxazol, care se leagă puternic de cisteine ale proteinelor solubile sau din membrana celulară. Astfel, manifestările clinice ale RHM la SMX pot fi mediate IgE și/sau celular, de la eruptii maculo-papuloase ușoare, autolimitate, până la forme severe cu risc vital (43).

RAdM la trimetoprim se exprimă prin icter colestatic, hepatită prin mecanism hepatocelular, anafilaxie mediată IgE, anemie hemolitică.

Nu s-au raportat RHM încrucișate între sulfonamide antibiotice și cele non-antibiotice (diuretice, inhibitori de anhidrază carbonică etc.). În situații de RHM provocată de o sulfonamidă de neînlocuit se practică desensibilizarea. În cazul recomandării pe termen lung a unei sulfonamide se practică provocarea gradată (44).

Sensibilitatea testelor cutanate fiind redusă, diagnosticul este precizat prin test de provocare (contraindicat dacă în istoric reacția de hipersensibilizare a fost severă) și test de transformare limfoblastică.

În RHM ușoare, cu manifestări cutanate, neînsoțite de leziuni mucoase sau organice, se poate continua tratamentul cu SMX-trimetoprim după desensibilizare (este cazul bolnavilor care necesită tratament de durată).

Scanned with OKEN Scanner

Formele severe de RHM induse de sulfonil-arilamină impun renunțarea la tratament și spitalizarea în centre specializate.

Macrolide

În funcție de numărul de atomi de carbon din inelul lactonă macrolidele se grupează în (32):

- grup cu 14 atomi de carbon: eritromicina, troleandomicina, roxitromicina, diritromicina și claritromicina.
- 15 atomi de carbon: azitromicina
- grup cu 16 atomi de carbon: piramicina, rochitamicina, josamicina și midecamicina.

Prevalența RHM la macrolide, precizată prin testări cutanate, a fost de 0,4-3% din toate tratamentele cu antibiotice; confirmarea hipersensibiloizării prin test de provocare a ridicat prevalența până la 17% (45).

Clinic, RH la macrolide se poate exprima ca reacții imediate (urticarie/angioedem, rinoconjunctivită, anafilaxie) sau non-imediate (rush maculopapulos, urticarie cu debut tardiv, dermatită de contact, erupție fixă medicamentoasă, necroliză epidermală toxică).

Reacțiile încrucișate între membrii aceluiași grup de macrolide sau din grupuri diferite au fost raportate sporadic, în număr redus. Aparent alergia la un macrolid nu împiedică recomandarea altui macrolid. Totuși, a fost semnalat un caz de alergie la mai multe macrolide, la care desensibilizarea cu claritromicină a fost eficientă (46). Macrolidele antibiotice nu provoacă reacții alergice încrucișate cu macrolidele imunosupresive (tacrolimus).

Explorările alergologice dau rezultate variabile, fără pozitivări semnificative; mai fidelă s-a dovedit proba de provocare.

La copii, în cazul apariției unei RHM la un macrolid, recomandarea altui macrolid va fi precedată de testare cutanată (atenție la concentrația non-iritantă) și provocare gradată. Pozitivitatea testelor impune desensibilizare rapidă dacă acel macrolid este absolut necesar.

HIPERSENSIBILIZAREA LA ASPIRINĂ ȘI ALTE AINS

Grupul european de studiu ENDA al EAACI și grupul european de studiu a hipersensibilizării la aspirină și AINS, HANNA al GA2LEN (2011) au clasificat reacțiile de hipersensibilizare induse de aspirină și AINS luând ca repere manifestările clinice, tipul de reacție, existența unor boli subiacente și mecanismele patogenetice (47):

- Reacțiile acute se exprimă clinic imediat sau până la câteva ore prin următoarele manifestări:

Scanned with OKEN Scanner

- rinită/astm acutizate la bolnavi cunoscuți cu astm/rino-sinuzită/ polipoză nazală, prin inhibiția COX-1; mecanism posibil de tip reacție încrucișată

- urticarie/angioedem la bolnavi cunoscuți cu urticarie cronică, prin reacție încrucișată prin inhibiție COX-1; mecanism posibil de tip reacție încrucișată

- urticarie/angioedem induse de multiple AINS în absența unor boli subiacente; aceste manifestări pot preceda dezvoltarea urticariei cronice. Mecanismul patogenetic probabil constă în inhibiția COX-1

- urticarie/angioedem/anafilaxie induse de un singur medicament prin mecanism IgE la bolnavi cu atopie, alergie alimentară, alergie medicamentoasă.

• Reacții întârziate (mai mult de 24 ore) induse de un singur medicament (sau mai multe) la indivizi fără boli subiacente prin mediere T (hipersensibilizare tip IV), T citotoxice, NK etc. Manifestările clinice posibile: erupții medicamentoase fixe, erupții cutanate buloase severe, erupții maculo-papuloase medicamentoase, pneumonită, meningită aseptică, nefrită, dermatită de contact și fotodermatită.

EAACI (2013) a propus o nouă nomenclatură în patologia și clasificarea hipersensibilizării indusă de aspirină și AINS:

- entități induse prin reacții încrucișate sau intoleranțe cu mecanism non-alergic:
  = boli respiratorii exacerbate de AINS (astm, rinosinuzită, polipoză)
  = boli cutanate exacerbate de AINS
  = urticarie/angioedem induse de AINS.
- entități cu mecanism imun:
  = urticarie/angioedem/anafilaxie induse de un singur medicament prin mecanism IgE
  = reacții de hipersensibilizare întârziată induse de unul sau mai multe medicamente AINS.

Prevalența acestei patologii la copii nu este încă bine documentată; studii epidemiologice mai vechi bazate pe chestionar au semnalat o prevalență de 0,32% în populație. Mai recent, la atopici au fost raportate hipersensibilizări AINS cu o frecvență de 4%, exprimate clinic mai ales prin erupții faciale și edem periorbitar (angioedemul izolat a fost produs frecvent de ibuprofen). Global (adulți și copii) AINS provoacă reacții adverse medicamentoase imunologice și non-imunologice cu o frecvență de 21-25% între bolnavii tratați cu aceste medicamente.

Copilul poate prezenta RAM la AINS prin aceleași mecanisme și manifestări clinice ca la adult. Diferențele epidemiologice și clinice între

Scanned with OKEN Scanner

adulți și copii sunt generate de limitarea recomandării aspirinei din cauza riscului de sindrom Reye, excluderea nimesulidului datorită riscului de hepato-toxicitate și administrări limitate de vârstă (oxicani și coxibi numai peste vârsta de 15 ani).

Au fost semnalate anumite forme clinice de hipersensibilizare încrucișată aspirină-AINS (majoritatea la adult) pentru: acetaminofen, meloxicam, nimesulid, celecoxib, rofecoxib.

Reacțiile de hipersensibilizare la aspirină/AINS pot exacerba boli subiacente sau pot induce o patologie de novo cu mecanism imunologic sau non-imunologic.

Rinită/astm exacerbate de aspirină

Analiza istoriei naturale a sensibilizării la aspirină a evidențiat frecvența crescută a exacerbărilor unor boli inflamatorii cronice respiratorii. A fost propus diagnosticul de „boală respiratorie exacerbată de aspirină" (AB și/sau rino-sinuzită), ceea ce subliniază faptul că numai ocazional boala inflamatorie cronică respiratorie este exacerbată de un tratament cu aspirină sau AINS. Efectul a fost corelat cu inhibiția COX-1 (având drept consecință scăderea PGE și creșterea cisteinil-leucotrienelor) sau cu unele polimorfisme genice ale enzimelor implicate în metabolismul acidului arahidonic (47,48).

Simptomatologia clinică apare în 30-120 minute și constă în rinoree apoasă, congestie nazală, simptome provocate de bronho-obstrucție acută, asociind frecvent conjunctivită, urticarie și/sau angioedem, simptome digestive. Doza care provoacă manifestarea clinică este specifică individului (10-600 mg.).

Hipersensibilizarea la aspirină/AINS poate fi depistată frecvent la bolnavi cu astm bronșic persistent sever sau cu rino-sinuzită cronică severă complicată cu polipoză nazală; exacerbările induse pot avea evoluție severă.

Diagnosticul este susținut pe baza istoricului bolii respiratorii și a precipitării simptomelor induse de aspirină/AINS. În cazul unor neclarități se practică teste de provocare orală sau nazală în unități dotate pentru intervenții în urgență conform protocolului EAACI/GA2LEN (2007) (49) și/sau teste in vitro pentru măsurarea sulfidoleucotrienelor eliberate de leucocitele sângelui periferic sub stimulare cu aspirină și a acidului 15-hidroxieicosatetrenoic (15-HETE).

Tratamentul constă în alegerea AINS dintre inhibitorii selectivi ai COX-1 (celecoxib, parvocoxib) și ai COX-2 (etoricoxib), care pot fi administrate acestor bolnavi.

Desensibilizarea prin administrarea repetată a aspirinei sau a altui AINS se poate obține pe durată scurtă; recăderea este posibilă în 2-5 zile

Scanned with OKEN Scanner

după întreruperea desensibilizării. Măsurile de tratament ale hipersensibilizării la aspirină/AINS însoțesc tratamentul bolii de bază.

Paracetamolul în doze mai mici de 500 mg./zi este mai bine tolerat, frecvența reacțiilor adverse este mai redusă (0-8,4%); pentru administrarea unor doze mai mari este necesară o probă de provocare.

Urticarie/angioedem induse de AINS

AINS pot exacerba urticaria/angioedemul preexistente. Patogenia constă în inhibiția COX-1, scăderea prostaglandinelor protectoare și, în consecință, activarea eliberării de mediatori din celulele infiltratului inflamator cutanat. Exacerbarea urticariei ± angioedem apare în 1-4 ore (sau mai repede), uneori după 24 ore de la ingestia medicamentului incriminat. Simptomele persistă mai multe zile asociind la unii bolnavi și rinită/astm.

Precizarea diagnosticului se face prin probă de provocare aplicată în afara puseului urticarian.

Tratamentul constă în evitarea medicamentului incriminat, antihistaminice și antagoniști ai leucotrienelor (47).

AINS pot induce urticarie/angioedem la indivizi fără istoric anterior de boală cronică cutanată sau respiratorie:

• Reacția cutanată de tip urticarie asociată sau nu cu edem facial poate fi determinată de variate tipuri de AINS cu structuri chimice complet diferite, ceea ce exclude mecanismul IgE-dependent.

În cazul hipersensibilizării la multiple AINS mecanismul de producere este imperfect elucidat (probabil inhibiția COX-1). Manifestarea clinică apare rapid în câteva minute până la 24 ore după ingestia unui AINS. Diagnosticul este stabilit anamnestic. Testul cutanat, proba de provocare, testele in vitro sun aplicate și interpretate de specialist în funcție de particularitatea cazului (valoarea lor nu a fost bine stabilită). La această categorie de bolnavi există riscul de apariție ulterioară a unei urticarii cronice (evaluată la aproximativ 37%) (50).

• Urticarie, angioedem și/sau anafilaxie induse de un singur AINS sau un grup chimic asemănător, situație stabilită prin negativitatea probelor de provocare cu alte AINS; au ca mecanism probabil reacția de tip I mediată IgE, sugerat de pozitivitatea testului cutanat și prezența atopiei (78% din cei hipersensibilizați la pirazolon). Hipersensibilizarea la pirazolon se asociază puternic cu HLA-DQ și HLA-DR. Raportările privind prezența IgE serice specifice față de un singur AINS nu sunt convingătoare.

Administrarea orală sau intravenoasă a medicamentului sensibilizant este urmată în câteva minute de urticarie generalizată, edem al pielii și mucoaselor (poate asocia edem laringian) și evoluție progresivă variabilă către prurit generalizat, rinită, bronhospasm, șoc anafilactic. Medicamentele

Scanned with OKEN Scanner

incriminate sunt pirazolonele (exemplu metamizol), paracetamol, ibuprofen, diclofenac, naproxen. Diagnosticul este susținut de anamneză, de pozitivitatea testelor cutanate și a testului de activare a bazofilelor efectuate cât mai curând posibil după evenimentul acut, provocarea orală (controversată), dozarea IgE specifice (sugestivă la aproximativ 40-50% pentru câteva AINS). Tratamentul constă în excluderea medicamentului incriminat și tratament simptomatic.

Reacții de hipersensibilizare de tip întârziat la AINS

Au fost clasificate ca reacții cu mecanism imunologic tip IV, cu variate subtipuri, cu efector principal limfocitul T.

Manifestările clinice debutează după 24 ore, mai multe zile sau chiar mai multe săptămâni, cea mai frecventă fiind *exprimarea cutanată*:

- erupții cutanate fixe (10% din manifestările cutanate) provocate de hipersensibilizarea la pirazolone, piroxicam, fenilbutazonă, paracetamol, aspirină, acid nefenamic, diclofenac, indometacin, ibuprofen, naproxen, nimesolid, existând și reacții încrucișate (exemplu: oirozicam – tenoxicam).

- reacții buloase severe: sindrom Stevens-Johnson și necroza cutanată toxică cu eozinofilie. Debutează după 1-8 săptămâni după consumul medicamentului incriminat, cu evoluție severă și rată de mortalitate mare. A fost raportat ca produs de oxicami, fenilbutazonă, oxifenilburazonă, inhibitori selectivi de COX-2 (51).

- exantem pustulos acut generalizat, raportat după consum de ibuprofen, celecoxib.

- erupție maculo-papuloasă (exantematoasă) cu mecanism specific T-dependent produsă (mai frecvent) de ibuprofen, pirazolone, flurbiprofen, diclofenac, celecoxib.

Pneumonită de hipersensibilizare după consum de sulindac, ibuprofen, naproxen.

Meningita aseptică semnalată la bolnavi cu boli ale țesutului conjunctiv, tratați îndelungat de AINS (ibuprofen, diclofenac etc.). Faptul că bolnavii tolerează inhibitori alternativi de ciclooxigenază exclude patogeneza corelată cu scăderea prostaglandinelor protectoare.

Nefrita interstițială sau glomerulopatii prin hipersensibilizare AINS au fost semnalate la adult.

Fotodermatita și dermita de contact pot fi produse de diclofenac, indometacin, flurbiprofen, ibuprofen etc. prin agresiunea unui singur AINS sau prin reacții încrucișate. Sensibilizarea cutanată prin aplicare topică a unui AINS poate precede reacții sistemice severe cu același medicament.

Diagnosticul reacțiilor întârziate la AINS este susținut anamnestic (recurențe ale simptomelor), aspectul leziunilor, testarea epicutanată (efectu-

Scanned with OKEN Scanner

ată și interpretată cu prudență), biopsia cutanată (utilă diagnosticului diferențial cu alte boli severe), testul de transformare limfoblastică. Testul de provocare („gold standard") în explorarea acestei patologii este contraindicat în reacțiile generalizate severe (22).

Tratamentul este individualizat; în afara întreruperii prompte a medicamentului cauzal, măsurile sunt simptomatice (antihistaminice, corticosteroizi sistemici) sau tratament intensiv în formele severe (corticosteroizi intravenos, plasmaferează, imunoglobuline intravenos, imunosupresive, anti-TNFα (47).

HIPERSENSIBILIZAREA ALERGICĂ LA CORTICOSTEROIZI TOPICI ȘI SISTEMICI

Pornind de la 17-hidroxicorticosteroizi (componentul principal fiind hidrocortizonul) sintetizați de cortexul glandelor suprarenale, industria farmaceutică a sintetizat variante moleculare prin modificări chimice și structurale minore (creare de duble legături între carboni, halogenare, introducere de grupări metil, esterificare). Se urmărește obținerea de molecule cortizonice cu o putere crescută cutanată, amplificarea legării la receptorii din citosol, încetinirea metabolizării. Reacțiile de hipersensibilizare la corticosteroizi (CS) au fost clasificate în reacții imediate mediate IgE sau non-IgE și reacții de hipersensibilizare întârziate, mediate celular.

Sensibilizarea la CS poate apare în urma administrării locale cât și sistemice. Cea mai frecvent implicată este calea cutanată (0,2-0,5%) urmată de calea respiratorie (frecvența aproximativă 1,4%), calea digestivă (0,9%) și, mai rar, calea intra-articulară. Administrarea sistemică (orală, injectabilă) induce rar RHM; uneori sensibilizarea a fost determinată de administrarea cutanată a aceleiași molecule cortizonice.

Prevalența sensibilizării la CS este apreciată variabil în funcție de capacitatea de depistare, preparatele folosite, durata curelor de cortizon. Diagnosticul întâmpină dificultăți deoarece cortizonul este agent antiinflamator și imunomodulator indicat în tratamentul bolilor alergice. Astfel sensibilizarea este aparent surprinzătoare.

Sensibilizarea prin tratament topic prelungit poate fi favorizată de tiparul genetic al barierei cutanate și de mediul pro-inflamator local caracteristic răspunsului atopic. Frecvent alergia la CS topic poate face parte dintr-o sensibilizare multi-medicamentoasă concomitentă cu participarea conservanților, excipienților, antibioticelor care însoțesc preparatul administrat (Degreef H. și col. 1993 citat de 52).

Scanned with OKEN Scanner

Predispoziția genetică este demonstrată și prin frecvența remarcabilă a HLA-A,B și a antigenului DR în loturi cu hipersensibilizare la hidrocortizon topic (53).

Corticosteroizii administrați sistemic pot induce sensibilizare datorată susceptibilității individului pentru răspunsuri alergice; ipoteza este argumentată de frecvența crescută la bolnavi cu AB. De asemenea, a fost incriminată expunerea excesivă în curele îndelungate cu CS.

Capacitatea alergenică a CS depinde de structura și configurația moleculei, abilitatea de a penetra barierele de contact, gradul și timpul de expunere la contactul cu celulele imunocompetente, repertoriul enzimatic care transformă molecula aplicată în metaboliți. Legarea de reziduuri proteice neutrofilice transformă metaboliții în neomolecule active sensibilizante.

Reacțiile alergice încrucișate pot apare între corticosteroizi cu similarități structurale degradați pe aceleași căi metabolice, rezultând structuri haptenice foarte asemănătoare. Subiecții cu capacitate mare de hidroliză enzimatică pot transforma întregul spectru de CS în hidrocortizon; este indusă proliferarea de limfocite T care recunosc fie această structură de bază, fie structurile comune ale variatelor grupuri alergenice.

Alergia la hidrocortizon poate induce alergie la 17-hidroxiprogesteron endogen care se reflectă clinic prin erupție eczematoasă generalizată agravată premenstrual (52,54).

Manifestările clinice care sugerează sensibilizarea la CS

Sensibilizarea la CS topici se poate exprima local (în zona de aplicare) și la distanță de zona tratată (cutanat, ocular, digestiv, respirator sau la locul injectării).

Reflectarea clinică a hipersensibilizării în cazul administrării sistemice este complexă constând în persistența/agravarea leziunilor pentru care s-a recomandat și asocierea semnelor de suferință sistemică (55,56).

Cutanate

- Dermatoze cronice cu răspuns redus sau absent la diverse scheme terapeutice, evoluând cu recăderi foarte rapide la oprirea medicamentelor și agravări după aplicare topică de corticosteroizi
- Erupții eczematoase acute sau cronice
- Dermatită steroidiană perinazală și perioralã
- Eczemă cronică sau dermatită iritantă pe mâini și picioare
- Leziuni la distanță de zona tratată cu corticosteroizi; erupție eczematoasă în periferia zonei tratate
- Erupție purpurică; eritem multiform
- Erupții edematoase generalizate; edem genital
- Fotodermatită de contact

Scanned with OKEN Scanner

Oculare

Patologie oculară care nu se ameliorează sub tratament cu unguent sau colir pe bază de corticosteroizi: conjunctivite, eczemă sau edem al pleoapelor, erupții periorbitare, prurit, uscăciune sau senzație de arsură.

Digestive

Patologie digestivă cu răspuns redus sau absent la irigațiile cu steroizi; episoade diareice frecvente; iritații locale.

Respiratorii prin sensibilizare la corticosteroizi administrați nazal sau în aerosoli.

• Simptome nazale: prurit și senzație de uscăciune sau arsură; congestie nazală; epistaxis; inflamație a foselor nazale și/sau a mucoasei sinusurilor; rinită cronică agravată de aplicare topică a CS; perforații sau ulcerații a septului nazal.

• Simptome ale căilor respiratorii inferioare: lipsa de răspuns sau agravarea bolii respiratorii tratată cu CS inhalați; agravarea bronho-obstrucției; atacuri severe de astm; reducerea marcată a FEV1.

• Simptome provocate de administrarea CS în aerosoli: eritem și/sau edem al mucoasei bucale; stomatită; odinofagie; disfagie, tuse uscată.

Hipersensibilizarea la CS administrați intra-articular sau prin diverse infiltrații se poate manifesta prin:

- reacții în jurul punctului de injectare: prurit, eritem, eczemă, urticarie
- erupții la distanță de locul injectării, uneori eritem multiform
- urticarie generalizată și/sau angioedem
- șoc anafilactic

Manifestări ale hipersensibilizării la CS administrați sistemic (oral, intravenos, intramuscular)

• Lipsa de ameliorare sau agravarea unei dermatoze pre-existente după tratament sistemic cu CS

• Extensia leziunilor cutanate în zone neafectate anterior

• Erupții generalizate eritematoase, maculare, maculo-papuloase, papulo-veziculoase, pustuloase sau eczematoase

• Eritrodermie; angioedem; erupții urticariene generalizate

• Atac astmatic la non-astmatici sau bronhospasm la subiecți astmatici

• Simptome generale: prurit, vertij, tremurături, stare de rău, slăbiciune, angină, bronhospasm, greață, vărsături, dureri abdominale, melenă

• Șoc și insuficiență cardio-respiratorie

Investigații pentru diagnosticul RH la CS

Cuprind teste alergologice in vivo de tip prick și IDR pentru depistarea hipersensibilizării de tip imediat și teste patch pentru răspunsul de tip întârziat. Testarea in vitro a hipersensibilizării de tip imediat prin

Scanned with OKEN Scanner

determinarea anticorpilor IgE specifici nu este fidelă pentru toate tipurile de cortizon cu potențial alergizant. Activarea basofilelor în prezența medicamentului sensibilizant este dificil de realizat și de interpretat, utilitatea metodei fiind limitată la anumite tipuri de corticosteroizi (52).

Testele de provocare se efectuează cu multă prudență numai în clinici de specialitate, standardul de aur fiind provocarea orală (57).

Hipersensibilizarea la CS se produce cel mai frecvent pe cale cutanată, răspunsul alergic întârziat fiind mai frecvent decât cel imediat. Semnele clinice ale alergiei pot fi mascate de asocierea celor care aparțin bolii pentru care a fost prescris cortizonul. Astfel, recunoașterea acestei alergii medicamentoase este dificilă și greoaie pentru cei care nu sunt familiarizați cu posibilitatea acestei hipersensibilizări.

Markerii principali utilizați pentru evidențierea *alergiei de contact la cortizon* sunt: tixocortol pivalat, budesonid, hidrocortizon 17-butirat, aplicați separat (sensibilitate diagnostică 90%) sau în mixtură (sensibilitatea diagnostică scade). Corticosteroizii test sunt vehiculați de petrolatum (tixocortol pivalat în concentrație 0,1%, budesonid 0,01% sau 0,02-0,002%), etanol (budesonid 0,01% sau 0,02-0,0002%) sau mixtură de etanol și dimetilsulfoxid (vehicul pentru hidrocortizon). Tixocortol pivalat și budesonid utilizați împreună pot depista în procent semnificativ (75-90%) bolnavii cu alergie de tip întârziat.

Citirea testelor cutanate prezintă particularități. Numeroși autori propun un interval de 6-7 zile de la aplicarea cortizonului test deoarece în citirea obișnuită (30 minute) rezultatul poate fi fals negativ; CS maschează pentru moment răspunsul alergic, prin efectul său anti inflamator. Pe de altă parte vasoconstricția imediată urmată de vasodilatație masivă ulterioară, exprimată prin eritem este o reacție fals pozitivă.

În cazul testului patch la citirea obișnuită poate apare un inel marginal indurat, eritematos și/sau aspect papulo-veziculos („edge effect"), centrul fiind clar datorită concentrației crescute a cortizonului în această zonă (efect imediat anti-inflamator). Tardiv acest aspect dispare și zona devine în întregime eczematoasă, sugestivă pentru existența alergiei la cortizon.

Testul patch negativ poate fi verificat prin IDR cu citire tardivă. Pozitivitatea IDR este însoțită de efecte secundare constând în durere la locul de injecție, atrofie cutanată, agravarea riscului de sensibilizare.

Preparatele cortizonice pot induce alergie prin componentele din substanța vehiculantă, sugerând o falsă alergie la cortizon. Diagnosticul diferențial se face prin testări separate ale componentelor (conservanți, neomicina, propilenglicol, alcooli, acid sorbic).

Scanned with OKEN Scanner

Alte teste de investigație, cunoscute pentru diagnosticul RHM la orice medicament sunt aplicabile și în cazul alergiei la cortizon. Testele de provocare se efectuează cu prudență, standardul de aur fiind provocarea orală. Testele in vitro pot fi utile în diagnosticul alergiei la CS dar recomandarea, tehnicile de lucru și interpretarea rezultatelor sunt variate în funcție de autori.

Testele cutanate se interpretează cu dificultate datorită sensibilizării la metaboliți.

Reacțiile alergice imediate înregistrate mai frecvent la *preparatele injectabile* de hidrocortizon succinat sodic și metilprednisolon succinat sodic pot fi diagnosticate prin test cutanat prick, la 1-3 luni distanță față de reacția adversă diagnosticată clinic. Testarea se efectuează la concentrații uzuale ale preparatului cortizonic (58).

Negativitatea testului prick trebuie verificată prin IDR cu concentrații progresiv crescătoare (Tabel III).

Tabel III. Concentrații ale CS utilizate în testări cutanate (mg/ml)

	Test prick	IDR
Hidrocortizon succinat	100	1
Metilprednisolon succinat	40	0,4
Dexametazona fosfat	4	0,04
Betametazona fosfat	4	0,04
Prednisolon succinat	10-25	0,1

Testarea cutanată (prick, IDR) se poate realiza și la excipienții suspectați în producerea reacțiilor imediate.

Înlocuirea preparatului cortizonic sensibilizant cu alt preparat topic sau sistemic este însoțită de riscul *alergiei încrucișate* care poate apare între membrii aceluiași grup cu trăsături chimice și structurale asemănătoare; există însă și alergia încrucișată între diferite grupuri (59).

Gruparea CS în funcție de caracteristicile moleculei este orientativă pentru alegerea tratamentului în cazul unei hipersensibilizări dovedite la un anumit CS. Reprezintă o posibilitate de evitare a alergiei încrucișate între membrii aceluiași grup (52).

Grup A: tixocortol pivalat (posibilă reacție încrucișată cu grupul D2), cloprednol, cortizon acetat, hidrocortizon (acetat, 21-butirat, hemisuccinat), mazipredon, medryzon, metilprednisolon (acetat, hemisuccinat), prednisolon (metasulfo-benzoat, succinat, pivalat, caproat), prednison, diclorizon acetat,

Scanned with OKEN Scanner

fludrocortizon acetat, fluorometolon, fluprednisolon acetat, isofluprednone acetat.

Grup B: budesonid, flucloronid, flumoxonid, flunisolid, fluorocinolon acetonid, halcinonid, triamcinolon (diacetat, hexacetonid, benetonid, acetonid).

Grup C: betametazona, betametazona sodium-fosfat, desoximetazona, dexametazona, dexametazona acetat, dexametazona sodium-fosfat, diflucortolon valerat, flumetazon pivalat, fluocortin butil, fluorocortolone (caprilat, pivalat), flupredniden acetat, halometazon, meprednison.

Grup D1: beclometazona dipropionat, betametazona dipropionat, betametazona 17-valerat, clobetazol (propionat, butirat), diflorazona diacetat, mometazona furoat, fluticazona propionat, alclometazona dipropionat.

Grup D2: hidrocortizon 17-butirat (posibilă reacție încrucișată cu grup A), hidrocortizon aceponat (posibilă reacție încrucișată cu budesonid), metilprednisolon aceponat, prednicarbat, difluprednat.

REACȚII DE HIPERSENSIBILIZARE LA ANTICORPI MONOCLONALI

Anticorpii monoclonali (AcM) sunt proteine imunogenice cu utilizare din ce în ce mai largă în tratamentul unor boli inflamatorii, autoimune, maligne. Riscul apariției RHM depinde de preparat (AcM chimerici sau umanizați au imunogenitate mai mare), tipul de răspuns prin IgE sau IgG, activarea complementului, prezența adjuvanților, excipienților și a contaminanților de origine animală dobândiți în procesul de fabricație (60). Reacțiile de tip imediat pot fi explicate prin sindrom de eliberare de citokine, reacții mediate IgE și IgG. Răspunsurile mediate IgE apar după reexpuneri, medicamentul fiind bine tolerat la prima expunere. Anticorpii de tip IgE anti-AcM pot reacționa încrucișat cu anticorpi pre-existenți față de galactoză-alfa-1,3 galactoză (α-gal), conținuți în AcM, determinând RHM de la prima administrare.

Răspunsurile alergice prin IgG apar după expuneri repetate însoțite de activarea complementului (exemplu infliximab).

RHM non-imediate (după 5-7 zile de perfuzie cu AcM) pot fi de tip erupție maculo-papuloasă (după infliximab și abcicsimab) sau mai severe, de tip vascuitic. Manifestări cutanate severe însoțite de complicații sistemice au fost mai rar raportate.

Diagnosticul este sugerat de manifestările clinice corelate cu administrarea preparatului; hipersensibilizarea, la unele preparate, este atestată de pozitivitatea testării prick sau IDR. Nu s-au acumulat experiențe suficiente

Scanned with OKEN Scanner

privind concentrația non-iritantă necesară diagnosticului prin testul patch pentru etanercept, infliximab, omalizumab.

Desensibilizarea însoțită de premedicație protectoare și adaptată la protocoale se aplică atunci când AcM se situează în prima linie de tratament (6).

REACȚII DE HIPERSENSIBILIZARE LA VACCINURI

Vaccinurile, asemănător altor medicamente, pot induce reacții adverse cu severitate variabilă de la forme ușoare, locale, la manifestări sistemice severe. Pentru cele aproximativ 20 vaccinuri cuprinse în programe de imunizare în lume (bilioane de doze) sunt raportate anual evenimente adverse cu o frecvență relativ redusă, variind între 3-83/100.000 doze (61).

Sunt posibile două tipuri de reacții adverse:

- reacții provocate de un vaccin preparat, transportat și administrat corect, manifestările clinice fiind dependente de răspunsul imun al subiectului vaccinat.
- reacții dependente de:
  = calitatea preparării vaccinului, situație rarisimă în zilele noastre
  = erori în manevrare
  = utilizare dincolo de termenul de valabilitate, ceea ce duce la pierderea potențialului imunogen sau vaccinul este în termen dar nonviabil în cazul produsului cu microorganism viu atenuat
  = erori în evaluarea contraindicațiilor, în prescriere sau în dozare, provocând reacții locale și/sau sistemice, neurologice, vasculare etc.
  = erori de administrare constând în confuzii în alegerea vaccinului, diluție incorectă, tehnică incorectă, contaminare (frecvent cu stafilococ auriu), injectare de vaccin înghețat (cauză de abces steril), injectare în profunzime inadecvată
  = manifestări clinice provocate de anxietate (frecvente peste vârsta de 5 ani) interpretate eronat ca fiind provocate de vaccin.

Adevărata reacție imună de tip alergic (mediată de anticorpi sau celular) este foarte rară (1-3/1.000.000 doze vaccinale) și trebuie delimitată de reacțiile în care mecanismul imunologic nu poate fi dovedit. Un termen mai cuprinzător este „reacția de hipersensibilitate" când semnele și simptomele obiective sunt neașteptate, declanșate de o doză de medicament (vaccin) care în mod normal este tolerată (62). Există riscul de supradiagnostic ca alergie, păgubind copilul de vaccinare completă și riscul de răspândire în masă a unei atitudini de respingere a vaccinărilor. Pe de altă parte este deficitară

Scanned with OKEN Scanner

departajarea simptomelor de hipersensibilizare la vaccin de cele provocate de o altă cauză (frecvent o infecție concomitentă vaccinului sau o altă alergie).

Reacțiile adverse la vaccin pot fi provocate de antigenele microbiene, reziduuri din mediul de cultură, conservanți, stabilizatori, adjuvanți adăugați vaccinului, contaminanți reziduali din procesul de fabricare (63,64).

Reacțiile postvaccinale se clasifică în funcție de (16,62):

- nivelul de extensie: locală și sistemică
- momentul apariției: imediate și non imediate
- severitate: minore, moderate și majore

Reacțiile locale apar cu o frecvență de aproximativ 10% din vaccinați cu excepția vaccinului diftero-tetanic-pertusis celular (DTPcelular) care provoacă la peste 55% cazuri reacții locale asociate cu febră, iritabilitate, oboseală.

Reacția locală ușoară, frecventă, apare în primele 24 ore după vaccinare având aspectul unui edem reactiv benign (dispare repede), nedureros, sau edem care se extinde în membrul respectiv și retrocedează mai lent, spontan, fără sechele (65).

Reacția locală puternică apare după 24-72 ore, se manifestă prin durere, edem și congestie locală, edemul articulației apropiate, cu durata neori mai mare de 3 zile. Patogenetic se presupune intervenția unui răspuns imun de tip Arthus mediat de anticorpi reziduali formați după prima vaccinare sau o inflamație mediată de receptori Toll-like activat de antigen sau de adjuvant. O altă modalitate de evoluție constă în apariția unei eczeme locale cu potențial de extindere provocată de hidroxidul de aluminiu, timerosal, formaldehidă. Reacțiile locale postvaccinale retrocedează fără sechele cu excepția situațiilor în care vaccinul conține aluminiu, cauză de formare de nodul la locul injectării. Nici un tip de reacție locală nu constituie o contraindicație pentru vaccinările ulterioare.

Reacțiile sistemice pot fi provocate de mecanisme nespecifice sau imunologice (66):

- Febra asociată cu iritabilitate, congestie tegumentară, inapetență, provocată de mecanisme nespecifice are o frecvență de 5-13% copii vaccinați; nu însoțește obligatoriu revaccinările.
- Reacția alergică sistemică mediată IgE cu debut în minute/ore se manifestă prin variate combinații de simptome, de la urticarie/angioedem, rinită, wheezing, până la anafilaxie, situație în care revaccinarea cu același vaccin este contraindicată.
- Reacția sistemică cu debut tardiv (de la câteva ore la câteva zile) constă în rash maculopapulos, urticarie cu debut întârziat, eritem multiform.
- Alte răspunsuri imunologice posibile se manifestă prin boala serului, purpură Hennoch-Schönlein sau suferință de organ.

Scanned with OKEN Scanner

Toate tipurile de vaccin pot fi urmate de febră, reacții locale și/sau sistemice de severitate variabilă. Reacțiile locale severe și complicate (infectate) sunt rare. Reacțiile sistemice de tip oboseală, iritabilitate, erupții cutanate, manifestări digestive, convulsii, episod de hipotonie-hiporeactivitate, apar cu gravitate și frecvență variabile în funcție de natura vaccinului și antecedentele personale/familiale ale copilului. Evoluția unei patologii acute sau existența unor boli cronice subiacente nediagnosticate pot fi cauză de evenimente adverse severe postvaccinale. Șocul anafilactic a fost semnalat foarte rar (0,65/1 milion doze de vaccin), în toate tipurile de vaccin; este o patologie severă cu risc vital dar tratabilă, retrocedând fără sechele (67).

Alergeni potențiali conținuți în vaccinuri

Gelatina, proteină derivată din colagen, cu rol de stabilizator, se găsește în concentrații variabile (30-15.500 micrograme/doză de vaccin) în diverse vaccinuri.

Persoanele alergice la gelatina de origine porcină, în mod particular cele HLA-DR9 (frecvent în Japonia) pot prezenta reacție anafilactică încă de la primo-vaccinarea ROR (rujeolă, oreion, rubeolă), anti-rabică, unele vaccinuri cu virusul influenza sau virusul encefalitei japoneze; se practică în prealabil testarea sensibilității la gelatină.

De asemenea a fost semnalată și reacție de tip sistemic non-imediată determinată de vaccinurile adsorbite pe gelatină.

Copiii pot fi alergici la gelatină, mai ales cei cu alergii alimentare, deoarece acest alergen este un ingredient important pentru dulciuri. Această pre-sensibilizare poate determina reacție alergică la vaccinul adsorbit pe gelatină. Prezintă risc crescut subiecții sensibilizați la carne de vită și porc, cele două surse importante de gelatină pentru fabricarea vaccinului. Sensibilizarea specifică la proteine din lapte de vacă și la carbohidratul galactoză-alfa-1,3 galactoză din carnea roșie, a fost asociată cu anafilaxie produsă de gelatină (68,69). Pe de altă parte, chiar vaccinul conținând gelatină poate determina sensibilizare, care se va exprima ulterior clinic ca o alergie alimentară.

Practic, copiii suspecți de sensibilizare la gelatină fiind alergici la dulciuri, carne sau în general cu alergii corelate consumului de medicamente, trebuie testați alergologic înainte de administrarea vaccinurilor adsorbite pe gelatină.

Proteine din ou. Vaccinurile preparate pe ou embrionat pot conține cantități mici de proteine alergenice specifice oului și se însoțesc de riscul alergiei post-vaccinale. Alerginicitatea depinde de cantitatea acestor proteine și de tehnica de preparare.

Scanned with OKEN Scanner

Vaccinul cu virusul rujeolei, virusul urlian și cel cu virus rabic, produse actual pe culturi de fibroblaști din embrion de pui, conținând cantități foarte mici de proteine din ou (măsurabile în picograme sau nanograme), nu sunt contraindicate la subiecți alergici la ou. Pot fi vaccinați în mod obișnuit în ambulatoriu și supravegheați timp de 30 minute. Copiii cunoscuți cu alergie severă la ou vor fi vaccinați într-un serviciu de alergologie și supravegheați 30 minute (62).

Vaccinul cu virusul influenzae (virus omorât) preparat în fluidul extra-embrionar care are conținut în ovalbumină mai mic de 1 microgram/doza vaccinală de 0,5 ml este bine tolerat chiar și de cei alergici la ou. În cazul istoricului de alergie severă la ou vaccinarea anti-influenza se face în servicii specializate cu supraveghere post-vaccinală de 30 minute.

Vaccinul febrei galbene preparat pe embrion de pui, având conținut crescut (în micrograme) de proteină de ou, trebuie precedat de testare cutanată cu vaccin (64).

Alte componente potențial alergenice din vaccinuri

Componente din latex existente în materialele folosite în timpul vaccinării pot contamina vaccinul prin contact cu lichidul injectat declanșând anafilaxie la copiii cu sensibilizare anterioară.

Proteine derivate din lapte (nano-cantități de cazeină) prezente în mediul de preparare a vaccinului (difteria/tetanos) pot provoca reacții alergice severe la copii alergici având nivele crescute de IgE specifice față de cazeină.

Dextran, conținut în vaccinul BCG și în unele vaccinuri pentru rotavirus, produce, foarte rar, reacții severe imediate (posibile și la nou-născuți) sau non-imediate de tip exantem maculo-papulos, eritem nodos, vasculită urticariană, dermatoze neutrofilice (62).

Conservanți și adjuvanți

Aluminiul este adiționat în multe vaccinuri ca activator al imunității umorale anti-vaccinale. Este incriminat (uneori) în producerea unor noduli subcutanați persistenți și pruriginoși sau a unor granuloame cu timp de dispariție variabil (zile, săptămâni, ani) complicându-se cu tulburări de pigmentare, hipertricoză, lichenificare. Este posibilă transformarea granulomului în abces aseptic; injectarea intramusculară profundă previne formarea granulomului.

Reacția locală la aluminiu poate fi o reacție inflamatoare la corp străin sau, în cazul subiecților alergici la aluminiu, se poate produce dermatită de contact localizată sau generalizată (chiar în absența unei expuneri anterioare cunoscute la produse care conțin aluminiu).

Timerosal, fenoxietanol și formaldehidă, conservanți cu potențial alergizant, sunt adăugați în numeroase vaccinuri.

Scanned with OKEN Scanner

Timerosal, compus organic mercurial, este prezent în cantități foarte mici în vaccinul diftero-tetanic, toxoidul tetanic și în câteva variante ale vaccinului influenza. În SUA încă din anul 2001 vaccinurile pentru copii sub vârsta de 6 luni nu conțin timerosal. Poate determina reacții de hipersensibilizare de tip non-imediat (dermatită de contact, rash maculo-papulos generalizat) (64,70).

Fenoxietanolul și formaldehida adiționate în cosmetice, produse farmaceutice și multe vccinuri, pot provoca reacții imune non-imediate (exemplu dermatita de contact).

Antibiotice. Neomicina, gentamicina, polimixina B și streptomicina sunt adăugate în culturile de virusuri pentru evitarea contaminării cu bacterii și fungi. Subiecții (puțini la număr) care dezvoltă alergie de tip imediat (dovedită) la aceste antibiotice, nu vor primi vaccinurile care le conțin (71). Se ține seama de faptul că aceste antibiotice, în special neomicina, aplicate topic pot produce dermatită de contact, ceea ce nu contraindică vaccinarea cu preparatele pe care le conțin.

Drojdia. Vaccinurile pentru hepatită B și papiloma virus uman pot conține reziduri proteice de Saccharomyces cerevisiae (tulpinii recombinante folosite în procesul de fabricație). Subiecții suspectați ca sensibiiizați (lucrători în brutării) vor fi testați cutanat cu vaccinurile care conțin aceste drojdii. Pozitivitatea testului impune o vaccinare în doze gradate (72).

Diagnosticul diferențial al manifestărilor de hipersensibilizare provocate de vaccinuri

• Reacțiile locale extinse însoțite de febră și afectarea stării generale trebuie diferențiate de evoluția unei suprainfecții pentru a evita administrarea de antibiotice.

• Simptomele sistemice specifice răspunsului alergic provocat de vaccin trebuie diferențiate de atacul vaso-vagal provocat de injecție sau de o reacție de hipersensibilizare la AINS exprimată clinic prin manifestări cutanate ± sistemice.

Explorarea alergologică

Este indicată în cazul reacțiilor de hipersensibilizare cu manifestări sistemice sugestive pentru alergie și în cazul reacțiilor locale puternice. Se efectuează la distanță de manifestarea clinică post-vaccinală chiar dacă nu mai este necesară o revaccinare, pentru a evita alergia încrucișată ulterioară la întâlnirea cu alergenul din vaccin.

În cazul unei reacții alergice imediate se practică testul cutanat prick cu vaccin. Rezultatul negativ trebuie verificat prin intradermoreacție cu vaccinul diluat 1/100. Testarea cutanată cu vaccin se completează cu testarea

Scanned with OKEN Scanner

separată a tuturor componentelor cu potențial alergizant (ou, gelatină, latex și/sau Saccharomyces cerevisiae).

Dacă reacția la prima vaccinare a fost severă (anafilaxie) testul prick se face cu vaccin diluat, în unitate medicală dotată pentru intervenții de urgență.

Testul „patch" este indicat în alergii întârziate la aluminiu, conservanți, antibiotice.

Alte investigații includ: dozarea IgE specifice antigenelor vaccinale, dozarea IgM/IgG specifice vaccinului în cazul suspicionării fenomenului Arthus, dozarea triptazei serice (în interval de 1-8 ore) în cazul suspectării anafilaxiei; excluderea alergiei la alimentele consumate în ziua vaccinării sau la antiinflamatoare non-steroidiene administrate pentru febră și surere (62).

Istoricul pozitiv pentru reacții non-imediate nu impune explorări alergologice (în cele mai multe cazuri); după dermatită de contact sau noduli postvaccinali se recomandă testul „patch". În cele mai multe cazuri vaccinul se poate administra conform recomandărilor generale.

Supraevaluarea alergiei vaccinale este generată de teama de anafilaxie severă. Tehnologiile moderne în fabricarea vaccinurilor și aplicarea corectă a protocoalelor de vaccinare reduc mult riscul reacțiilor alergice. Vaccinarea subiecților cunoscuți cu reacții post-vaccinale severe sau administrarea anumitor vaccinuri cu potențial alergizant se efectuează în colaborare cu alergologul, în unități dotate pentru intervenții de urgență.

Managementul reacțiilor adverse la vaccin

Pentru stabilirea unui plan terapeutic sunt necesare precizări ale relației vaccin-reacție adversă, ancheta privind reactivitatea atopică a pacientului, testarea alergiei la componentele vaccinului, alegerea unui tratament individualizat în funcție de severitatea manifestărilor clinice și educație terapeutică (26,62,64,72,73,74).

• Anamneza urmărește existența dovezilor privind corelația reală între semnele și simptomele declarate (sugestive pentru reacții de hipersensibilizare) și vaccin. Se notează severitatea simptomelor (locale, generale), timpul scurs de la administrarea vaccinului la debut, existența unor reacții similare la administrările anterioare ale vaccinului incriminat sau a altor vaccinuri.

Anchetă privind existența în antecedentele bolnavului a manifestărilor alergice, în special alergie la gelatină, ou, latex, drojdie.

• În cazul pozitivității testelor cutanate revaccinările se vor efectua cu doze gradate. Doza standard de 0,5 ml vaccin va fi împărțită pentru administrări la intervale de 15 minute în următoarele modalități: 0,05 ml în diluție 1/10, apoi nediluat 0,05 ml, 0,1 ml, 0,15 ml, 0,2 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă anamneza este pozitivă pentru reacții postvaccinale puternice la vaccinuri combinate se indică revaccinare secvențială în maniera menționată cu vaccinul polivalent sau cu vaccinuri monovalente. Pentru pacientul cu istoric de reacții anafilactice severe (de orice cauză) unii autori recomandă administrarea vaccinului în două doze: 10% la prima administrare, a doua de 90% după 30 minute de observație clinică.

• Tratamentul reacțiilor locale este individualizat în funcție de severitate:

- în formele ușoare comprese reci pe locul injectării și combaterea febrei la valori mai mari de 38^0 prin administrare de paracetamol în doze de până la 15 mg./Kg.corp la 6-8 ore, maximum 4 doze în 24 ore, asociind hidratarea corespunzătoare greutății corporale și vârstei. Nu se administrează profilactic antitermice și nu se recomandă combaterea febrei mai mici de 38^0 pentru a nu reduce răspunsul prin anticorpi specifici la vaccin; se va asigura hidratarea corespunzătoare greutății corporale, vârstei și acoperirii pierderilor insensibile de apă.

Injectarea vaccinului cu ace mai lungi a redus frecvența reacțiilor locale.

- reacțiile locale severe și/sau complicate se tratează în spital. Antibioticele se administrează numai în cazul suprainfecțiilor dovedite.

• Reacțiile sistemice severe impun măsuri imediate, pentru care echipa care vaccinează trebuie să fie pregătită și spitalizare (vezi capitolul Anafilaxia).

• Toți copiii, alergici sau non-alergici, vor fi supravegheați 30 minute după vaccinare. Combaterea anxietății prin explicații acordate familiei și copilului pentru obținerea aderenței la vaccinare și prin manevre blânde, duce la reducerea frecvenței unor manifestări încadrate eronat ca alergie la vaccinuri.

Contraindicațiile vaccinurilor

• Copilul cu îmbolnăviri acute de gravitate medie sau severă nu va fi vaccinat; în cazul îmbolnăvirilor acute ușoare poate fi vaccinat, urmând o supraveghere medicală de câteva zile.

• Existența unei reacții anafilactice la o doză anterioară din același vaccine contraindică revaccinarea. În vederea revaccinării se explorează alergia la componentele vaccinului: microorganism, proteina din ou, gelatina, alți potențiali alergeni; după desensibilizarea efectuată conform protocoalelor prestabilite, poate fi vaccinat (75).

• În imunodeficiențele primare sau secundare (SIDA, malignități, tratamente cu imunosupresive, radioterapie, asplenie, transplant, boli cornice renale) vaccinările sunt efectuate după recomandări din ghiduri elaborate de organisme internaționale, în care sunt menționate vaccinurile posibile și cele interzise specific situațiilor menționate.

Scanned with OKEN Scanner

• Tratamentul cortizonic cu 2 mg/Kg corp/zi sau 20 mg/zi prednison (sau doze mai mari) timp de 14 zile sau mai mult, impune amânarea *vaccinurilor vii* cu 4 săptămâni după întreruperea tratamentului. Dacă durata tratamentului cortizonic este egală sau mai mică de 2 săptămâni amânarea vaccinării va fi de 2 săptămâni. În cazul tratamentului cronic cu doze mici de prednison vaccinarea poate fi făcută în condiții obișnuite (76).

BIBLIOGRAFIE

1. Solensky R., Mendelson L.M. Drug allergy. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Principles and practice. Mosby.2010:616-630.
2. Smyth R.M., Gargon E., Kirkham J. et al. Adverse drug reactions in children-a systematic review. PLoS One 2012,7:e24061.
3. Gomes E.R., Brockow K., Kuyucu S. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016,71:149-161.
4. Chun-Bing Chen, Riichiro Abe, Ren-Yu Pan et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. J Immunol Res 2018, Article ID 6431694:1-22.
5. Sinițchi G. Alergizări medicamentoase produse prin aditivi alimentari. În Sinițchi G.(sub redacția). Noutăți în alergiile medicamentoase. Ed.Helios 1997:119-122.
6. Warrington R., Silviu-Dan F., Wong T. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol 2018,14(suppl.2):130-139.
7. White K.D., Chung W.H., Hung S.I. et al. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: the role of host, pathogens and drug response. J Allergy Clin Immunol 2015,136, 2:219-234.
8. Boguniewicz M., Cho C.B., Sicherer S.H. Adverse reactions to drugs. In Kligman R.M., Stanton B.F., St.Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson's textbook of pediatrics. Ed.20 Elsevier 2016: 1143-1149.
9. Torres M.J., Fernandez T.H. Highlights of the 8th drug hypersensitivity meeting: Amsterdam, aprilie 19-21, 2018. Allergy 2018,73:1941-1943.
10. Mayorga C., Celik G., Rouzaire P. et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reaction: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2016,71:1103-1134.

Scanned with OKEN Scanner

11. Atkinson N.F., Friedmann P.S., Pongracic J.A. Drug allergy. In Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Allergy 3th Ed. Mosby 2007:157-166.
12. Chiriac A.M., Demoly P. Drug allergy. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Principles and practice. Mosby.2010:616-630.
13. Posadas S.J., Pichler V.Y. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. Clin Exp Allergy 2007,37:989-999.
14. Demoly P., Atkinson N.F., Brockow K. et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014,69:420-437.
15. Pichler W.J., Daubner B., Cawabata T. Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. J Dermatol 2011,38:216-221.
16. Ivan A., Azoicăi D. Vaccinologie. Ed.Polirom 1995:62-65.
17. Segal A.R., Doherty K.M., Leggott J. et al. Cutaneous reactions to drugs in children. Pediatrics 2007,120:e1082-e1096.
18. Ponvert C., Weilenmann C., Wassenberg J. et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. Allergy 2007,62:42-46.
19. Atanaskovic-Markovic M., Gaeta F., Gavrovic-Jankulovic M. Diagnosing multiple drug hypersensitivity in children. Pediatr Allergy Immunol 2012,23:785-791.
20. Brockow K., Romano A., Blanca M. et al. General cosiderations for skin test procedures in the diagnosis of grug hypersensitivity. Allergy 2002, 57:45-51.
21. Brocow K., Garvey L.H., Aberer W. et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013,68:702-712.
22. Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003,58:854-863.
23. Cernadas R.J., Brockow K., Romano A. et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity-a consensus steatement. Allergy 2010,65:1357-1366.
24. Zimmermann S., Sekula P., Venhoff M. et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnston syndrome and toxic epidermal necrolisis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatology 2017, 153,6:514-522.

Scanned with OKEN Scanner

25. Pichler W.J., Srinoulprasert Y., Yun J., Hasmann O. Multiple drug hypersensitivity. Int Arch Allergy Immunol 2017,172(3):129-138.
26. Chiriac A.M., Demoly P. Drug allergy. In Leung D.Y.M., Sampson H.A., Geha R., Szefler S.J. Pediatric Allergy. Principles and practice. Mosby.2016:498-504.
27. Sako K.A., Bates A., Brigham T.J. et al. Clinical outcomes foollowing inpatient penicillin alergy testing: a systematic review and meta-analysis. Alergy 2017,72:1288-1296.
28. Zambonino M.A., Corzo J.L., Munoz C. et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. Allergy 2014,25:80-87.
29. Romano A., Gaeta F., Valluzzi R.L. et al. Diagnosing nonimediate reactions to cephalosporins. J Allergy Clin Immunol 2012,129:1166-1169.
30. Frumin J., Gallanger J.C. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem and monobactam antibiotics: wath arre the chances? Ann Pharmacother 2009,43(2):304-315.
31. De Groot A.C., Maibach H.I. Frequency of sensitization to common alergens: comparison between Europe and the USA. Contact Dermatitis 2010, 62:325-329.
32. Sanchez-Borges M., Thong B., Blanca M. et al. Hipersensitivity reactions to non-beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO Special Committee on Drug Allergy. WAO J 2013,6:18(doi:10. 1186/1939-4551-6-18).
33. Seitz C.S., Brocker E.B., Trautmann A. Allergy diagnostic testing in clindamycin-induced skin reactions. Int Arch Allergy Immunol 2009, 149:246-250.
34. Kim S.H., Lee S.K., Kim S.H. et al. Antituberculosis drug-induced hypersensitivity syndrome and its association with human leukocyte antigen. Tuberculosis 2013,93:270-274.
35. Miki M., Ishikawa T., Okayama H. An outbreak of histamine poisoning after ingestion of the ground saury past in eight patients taking isoniazid in tuberculosis ward. Intern med 2005,44:1133-1136.
36. Ribi C., Hauser C. Adverse reactions to pyrazinamide. Allergy 2002,57:964-965.
37. Patel K., Goldman J.L. Safety concerns surrounding quinolone use in children. J Clin Pharmacol 2016,56(9):1060-1075.
38. Goldman J.A., Kearns G.L. Fluoroquinolone use in pediatrics: focus on safety and place in therapy. J Allergy and Clin Immunol online https://mail.yahoo.com/neo/ie_blank

Scanned with OKEN Scanner

39. Schaaf H.S., Moll A.P., Dheda K. Multidrugs and extensively drug-resistant tuberculosis in Africa and South America: epidemiology, diagnosis and treatment in adult and children. Clin Chest Med 2009,30:667-683.
40. Sabău I., Simedrea I., Micle I. et al. Utilizarea chinolonelor în practica pediatrică. Revista Română de Pediatrie 2006,15,3:233.
41. Gea-Banacloche J.C., Metcalfe D.D. Ciprofloxacin desensitization. J Allergy Clin Immunol 1996,97:1426-1427.
42. Adam J., Pichler W.J., Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models for T-cell stimulation. Br J Clin Pharmacol 2011,71:701-707.
43. Schneider B., Pichler W.J. Allergy to sulfonamides. J Allergy Clin Immunol 2013,131:256-257.
44. Demoly P., Messaad D., Reynes J. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-graded challenge in HIV-infected patients: long-term folow-up regarding efficacy and safety. J Allergy Clin Immunol 2000,105:588-589.
45. Benahmed S., Scaramuzza C., Messaad D. et al. The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded triai. Allergy 2004,59:1130-1133.
46. Swamy N., Laurie S.A., Ruiz-Huidobro E., Chan D.A. Successful clarithromycin desensitivation in a multiple macrolide-allergic patient. Ann Allergy Asthma Immunol 2010,105:489-490.
47. Kowalski M.L., Makowska J.S., Blanca M. et al. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)- classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy 2011,66:818-829.
48. Berger-Gimeno M.P., Simon R.A., Stevenson D.D. The natural history and clinical caracteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2002,29:474-478.
49. Nizankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy 2007,62:1111-1118.
50. Ansero R. Risk factor for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. Ann Allergy Asthma Immunol 1999,82:554-558.
51. Mocknhaupt M., Viboud C., Dunand A. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assesment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR- study. J Invest Dermatol 2008,128:35-44.

Scanned with OKEN Scanner

52. Baeck M., Marot L., Nicolas J.F. et al. Allergic hypersensitivity to topica land systemic corticosteroids; a review. Allergy 2009,64:978-994.
53. Wilkinson S.M., Morrey K., Hollowood K. et al. HLA-A,B and DR antigens in hydrocortisone contact hypersensitivity. Contact Dermatitis 1993, 28:295-297.
54. Lauerma A.L., Reitamo S. Allergic reaction to topica land systemic corticosteroids. Eur J Dermatol 1994,5:354-358.
55. Isaksson M., Bruze M. Corticosteroids. Dermatitis 2005,16:3-5.
56. Ardern-Jones M., Friedman P.S. Skin manifestation of drug allergy. BJCP 2010,71,5:672-683.
57. Just N., Nyunga M., Lelong J., Wallaert B. Immediate allergy to oral corticosteroids. Rev Med Int 2005,26:331-334.
58. Florea C., Popescu F.D., Popescu F. Teste alergologice în hipersensibilitatea la corticosteroizi. Revista Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică 2013,X,1:21-25.
59. Walker A.L., Räwer H.C., Sieber W. et al. Immediate-type hipersensitivity to succynilated corticosteroids. Int Arch Allergy Immunol 2011, 155(1): 86-92.
60. Picard M., Galvao V.R. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract 2017,5(3):600-609.
61. Zhou W., Pool V., Iskander J.K. et al. Surveillance for safety after immunization. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United States 1991-2001. MMWR Surveill Summ 2003,52:1-24.
62. Caubet J.C., Rudzeviciene O., Gomes E. et al. Managing a child with possible allergy to vaccine. Pediatr Allergy Immunol 2014,25:394-403.
63. Zent O., Arras-Reiter C., Broeker M., Henning G. Immediate reactions after vaccination – a post-marketing surveillance review. Eur J Pediatr 2002,161:21-25.
64. Kroger A.T., Atkinson W.L., Pickering L.K. General immunization practices. In Plotkin S.A., Orenstein V.A., Offit P.A., Edwards K.M. Eds. Plotkin's Vaccines. 7th Edition. Elsevier 2018:111-114.
65. Rennels M.B., Deloria M.A., Pichichero M.E. et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertusis-tetanus-diphtheria vaccines. Pediatrics 2000,105:e12.
66. Kimmel S.R. Vaccine adverse events: separating myth from reality. Am Fam Physician 2002,66:2113-2120.
67. Bohlke K., David R.L., Marcy S.M. et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. Pediatrics 2003,112:815-820.

Scanned with OKEN Scanner

68. Bogdanovic J., Halsey N.A., Wood R.A., Hamilton R.G. Bovine and porcine gelatin sensitivity in children sensitized to milk and meat. J Allergy Clin Immunol 2009,124:1108-1110.
69. Mullins R.J., James H., Platts-Mills T.A., Commins S. Relationship between red meat allergy and sensitization gelatin and galactose-alfa-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 2012,129:1334-1342el.
70. Zheng W., Dreskin S.C. Thimerosal in influenza vaccine: an immediate hypersensitivity reaction. Ann Allergy Asthma Immunol 2007, 99: 574-575.
71. (Fritsche P.J., Helbling A., Ballmer-Weber B.K. Vaccine hypersensitivity-update and overview. Swiss Med Wkly 2010.140:238-246.
72. Kelso J.M., Greenhawt M.J., Li J.T. et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. J Allergy Clin Immunol 2012, 130:25-43.
73. Diggle L., Deeks J.J., Pollard A.J. effect of needle size on immunogenicicity and reactogenicity of vaccines in infants: randomised controlled trial. BMJ 2006,333:571.
74. Wood R.A., Belger M., Dreskin S.C. et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. Pediatrics 2008, 122:e771-777.
75.http.//www.edc.gov/vaccines/recs/vac-admin/contraindications.htm
76. Pickering L.K., Orenstein W.A. Immunization practices. In Kligman R.M., Stanton B.F., St Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson's Textbook of Pediatrics. Elsevier Edition 20,2016:1243-1259.

Scanned with OKEN Scanner

- Anafilaxia este o reacție alergică generalizată sau o reacție de hipersensibilitate cu debut rapid şi risc pentru evoluție fatală.
- Creşterea frecvenței anafilaxiei se înscrie pe curbele ascendente ale alergiilor alimentare (frecvente la copil), ale medicamentelor, alergia la veninuri, latex etc.
- Mecanismul fiziopatologic al anafilaxiei poate fi:
  - imunologic dependent de IgE (cel mai frecvent, agravat de efort, antiinflamatoare non-steroidiene, alcool) sau dependent de IgG (mediat de complexe IgG/antigen cu afinitate pentru receptorii FcγRIII ai macrofagelor, neutrofilelor şi/sau bazofilelor).
  - activări de complement (proteaze din venin)
  - mecanism non-imunologic mediat de receptori (unele medicamente, opiacee) specific unor medicamente (antiinflamatoare non-steroidiene (vancomicină), factori fizici (frig, căldură), efort.
  - RHM prin mecanisme multiple în mastocitoză sau idioptice.
- Anafilaxia se poate manifesta prin debut cu simptome majore (respiratorii, cardiovasculare) sau minore (cutanate, respiratorii, gastrointestinale, ale sistemului nervos) care pot progresa rapid (10-20 minute) până la deces. Au fost stabilite criterii clinice pentru recunoaşterea anafilaxiei, începând cu vârsta de sugar.
- Managementul anafilaxiei:
  - măsuri în urgență (concomitent apel la serviciul de urgență!) pentru recuperarea/protejarea funcțiilor vitale şi administrarea imediată a epinefrinei (prima linie a tratamentului medicamentos), limitarea/înlăturarea alergenului, asigurarea oxigenării, umplerea patului vascular, internarea rapidă într-un serviciu de terapie intensivă.
  - evaluarea individuală are ca obiectiv evidențierea atopiei şi explorarea alergologică, depistarea triggerilor non-alergenici, a interferenței co-factorilor agravanți (efort, medicamente) şi explorarea altor stări patologice (de exemplu, mastocitoza).

Scanned with OKEN Scanner

- planul scris al managementului pe termen lung (în comunitate) cuprinde: informații privind reperele clinice de recunoaştere a anafilaxiei, instruiri privind utilizarea autoinjectorului cu epinefrină, avertizări privind riscul de recădere, măsuri de profilaxie (evitarea expunerii la trigger, aprofundarea explorării alergologice), tratamentul co-morbidităților, desensibilizări, imunoterapie specifică şi necesitatea brățării „anaphylaxis alert".
- educație terapeutică cu părinții/adolescenții, informarea personalului şcolii privind măsurile necesare pentru prevenția şi tratamentul recăderilor anafilaxiei.

Hieroglife mai vechi de 4000 ani semnalează decesul rapid produs de înțepătura de insectă (hymenoptera). Termenul de anafilaxie a fost introdus pentru a defini un răspuns clinic exploziv cu potențial fatal la un factor din mediu. La cel de al doilea Simpozion al „National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network" anafilaxia a fost definită ca reacție alergică severă care debutează rapid şi poate fi cauză de moarte (1).

Terminologia clasică încadrează:

- anafilaxie: reacție alergică imediată, severă, mediată IgE, cu potențial de evoluție fatală.
- anafilactoid: reacție provocată prin descărcarea brutală a mastocitelor şi bazofilelor, fără mediere IgE (noțiune controversată).
- sindrom anafilactic: evenimentele clinice care exprimă o suferință multiorganică, debutată brutal într-un context care sugerează o reacție alergică severă.

Nuanțarea clinică a definiției asigură abordarea diagnostică şi terapeutică a acestei mari urgențe: „anafilaxia este o reacție alergică sau o reacție de hipersensibilitate sistemică severă, potențial fatală, caracterizată prin debut rapid (minute sau ore după expunerea la trigger), manifestată prin perturbări severe respiratorii şi/sau circulatorii (frecvente, dar nu constante) asociind modificări cutanate şi mucosae" (1,2).

Epidemiologie

Creşterea frecvenței anafilaxiei în ultimele decade se înscrie în expansiunea epidemiologică a bolilor alergice. Variabilitatea tabloului clinic de la prurit până la insuficiență respiratorie severă şi/sau colaps, ca şi posibilitatea

Scanned with OKEN Scanner

rezoluției spontane, face ca adevărata frecvență a anafilaxiei să rămână necunoscută – „under-reporting" (3,4).

De-a lungul decadelor frecvența anafilaxiei a evoluat în pantă ascendentă:

- în SUA riscul de anafilaxie a fost evaluat la 1/1000 adulți și 1/170 copii; în unitățile de urgență a reprezentat 1/1500 din totalul urgențelor din care 1/12 pacienți au suferit cel puțin o recădere. În totalul externărilor din spital anafilaxia a reprezentat 10,2/100.000 în perioada 1994-1995, față de 5,6/100.000 în perioada 1991-1992 (3).

- Alves (2001) a semnalat o creştere a frecvenței anafilaxiei la copii cu 47,4% într-o perioadă de 5 ani (la sugari cu 17,9% - inclusiv un nou-născut) (citat de 5).

- Rockester Epidemiology Project (studiu populațional în Minesota-2006) a estimat frecvența globală (la toate vârstele) în creştere de la 46,9/100.000 locuitori în 1990 la 58,9/100.000 în anul 2000 predominând vârsta 0-19 ani; pe grupe de vârstă frecvența anafilaxiei a fost 5,1/100.000 la 1-9 ani și 65,2/100.000 la 10-19 ani (6).

- În UK în două decade anterioare s-a înregistrat o creştere de 12 ori a spitalizărilor și a prescripțiilor de medicamente pentru anafilaxie (7).

O meta-analiză recentă a studiilor privind epidemiologia anafilaxiei în Europa a evidențiat creşterea frecvenței de la 1,5 la 7,9/100.000 persoane, prevalența de 0,3% și rata de fatalitate de 0,001%. Frecvența unor cauze ale anafilaxiei este specifică zonelor geografice: în țările dezvoltate predomină alergia alimentară – 85%, iar în țările în curs de dezvoltare în 44-53% au fost implicate etiologic medicamente și substanțe de contrast (4).

Studiul retrospectiv 2005-2014 (SUA) având ca obiectiv structura internărilor pentru anafilaxie într-un departament de urgență, la grupa de vârstă 5-17 ani, a evidențiat o creştere globală a anafilaxiei cu 196%, a anafilaxiei corelată cu alimente cu 124% și a celei provocată de medicamente cu 212% (8).

Wang Y. și col. (2019) analizând 59 articole privind epidemiologia anafilaxiei pe tot globul, au evidențiat variabilitatea mare a incidenței totale raportate la copii, de la 1 la 761/100.000 persoane/ani, din care anafilaxia indusă de alimente a avut o frecvență de la 1 la 77/100.000 subiecți/ani. Raportările din țările în curs de dezvoltare sunt puține și nereprezentative. În țările dezvoltate ale Europei frecvența anafilaxiei la copii corelată cu alimente, variază între 1,4-7,6/100.000 persoane (9).

Decesele prin anafilaxie au fost raportate cu o frecvență aproximativă de 0,6-2% în totalul deceselor, înregistrate majoritar în afara unităților spitalicești, astfel că frecvența reală poate fi subestimată (2).

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența anafilaxiei la copil este dificil de apreciat datorită inabilității bolnavului de a descrie cu fidelitate simptomele, lipsa frecventă a semnelor cutanate (numai 40% în anafilaxia indusă medicamentos), lipsa determinărilor triptazei (în cele mai multe raportări), subestimarea alergiei alimentare, dificultățile în determinarea tensiunii arteriale la sugar şi copilul mic. Până la 50% din cazuri anafilaxia poate să nu fie recunoscută în departamentul de urgență (10,11).

Frecvența factorilor anafilactogeni a fost raportată variabil:

- după Draisici (2001) lapte 29%, ou 25%, arahide 9%, alune 6%, kiwi 4%, nuci 6%, ananas 3%, peşte 3%, grâu 2%, susan 2%, soia 2%. Frecvența a fost mai mare în sezonul polenurilor datorită alergiilor încrucişate. Intervenția alergenilor „ascunşi" a fost greu de descifrat (Draisici citat de 12).
- într-un lot de 634 copii cu anafilaxie (America Latină 2008-2010) factorii anafilactogeni au fost: medicamente 31,2%, alimente 23,3%, insecte 14,9% (13).

Anafilaxia care însoțeşte actul chirurgical este provocată (în ordinea frecvenței) de blocanți neuro-musculari, latex, antibiotice, agenți inductori, opiacee, dezinfectanți (exemplu: clorhexidina, cea mai folosită, este anafilactogenă prin mecanism IgE) (14).

Patogenia anafilaxiei

Este dominată de efectele mediatorilor mastocitari şi ai bazofilelor activate brutal prin (15) (Fig. 1):

- mecanism imunologic dependent de IgE (IgE/FcεRI) declanşat de alergenii pentru care există IgE specifice fixate pe receptorii cu afinitate înaltă ai mastocitelor şi bazofilelor (alimente, aditivi, veninuri de insecte, medicamente, agenți biologici, latex, polenuri, alergeni de origine animală, excipienți din vaccinuri).
- mecanism imunologic non IgE: activarea complementului, activarea cascadei coagulării.
- activare mastocitară directă: efort (cu sau fără co-factori asociați), frig, anumite medicamente etc.
- anafilaxia idiopatică (rară la copil).

Distribuția heterogenă în țesuturi a mastocitelor cu conținut crescut în triptază (MCT) şi a celor care conțin triptază şi chimază (MCTC) ar putea fi explicată prin implicarea diferită a factorilor tisulari locali. Activările acestor celule pot fi declanşate prin mecanisme diferite. De exemplu mastocitele din piele, exprimând CD 88 (receptor pentru anafilatoxina C5a), se activează în bolile mediate de complement dar şi ca răspuns la secretagoge non-imune (neuropeptide sau morfina, codeina, miorelaxante) (3,15,16,17).

Scanned with OKEN Scanner

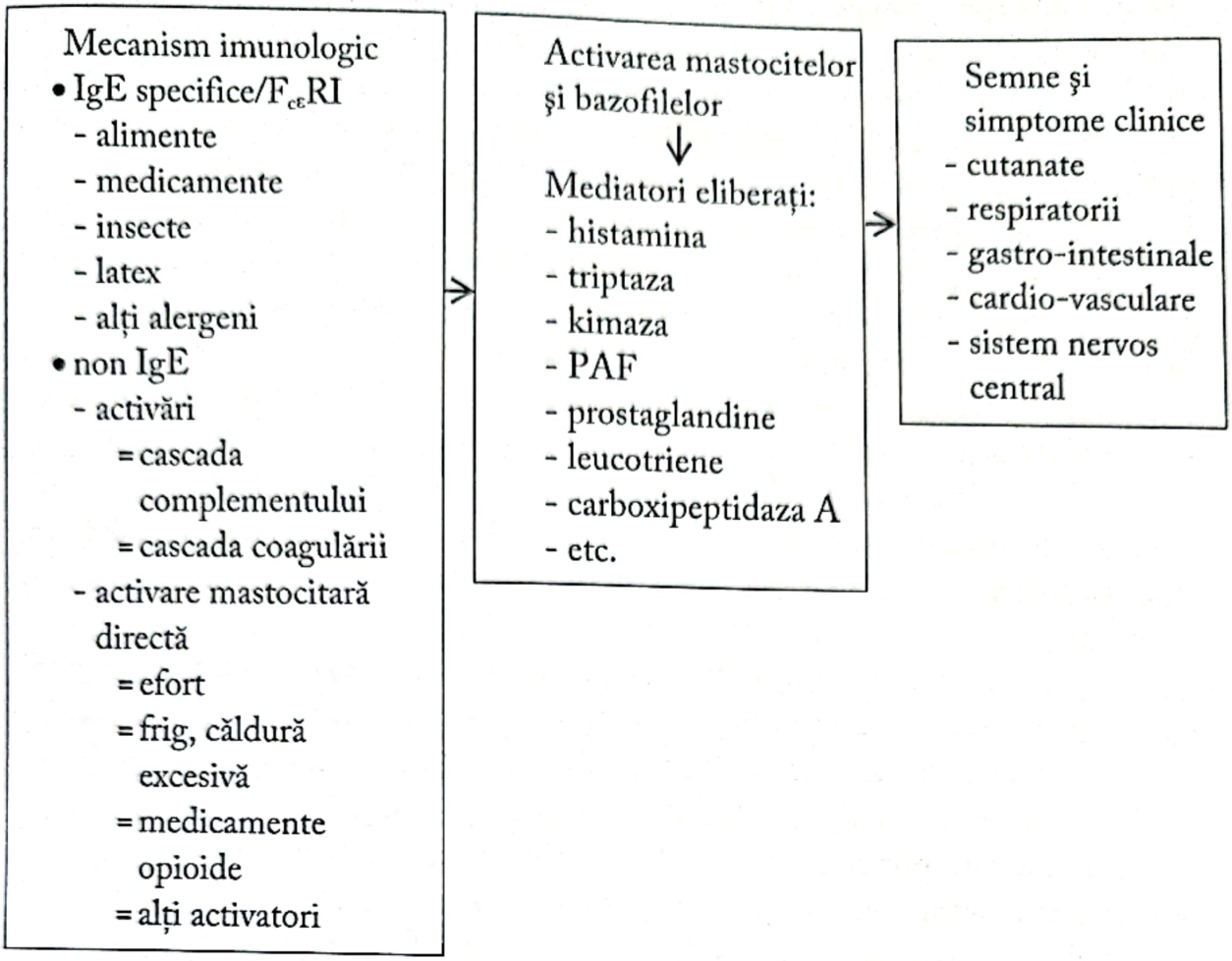


Fig. 1. Parteneri în patogenia anafilaxiei; reflectare clinică (adaptat după 19)

MCT predomină în mucoasa intestinală, peretele alveolar, mucoasa nazală și dispersate în plămân. MCTC sunt distribuite predominant în piele, în submucoase, în țesutul epitelial și amigdale (15).

Mediatorii preformați (histamina și triptaza) și cei sintetizați de novo (factorul activator plachetar, leucotriene, prostaglandine, citokine, chemokine etc.) prin efectele lor tisulare induc semne și simptome specifice cutanate, respiratorii, gastrointestinale, cardiovasculare și din partea sistemului nervos central (18,19,20).

Descărcarea heterogenă a MCT în țesuturi ar putea fi explicată prin implicarea diferită a factorilor tisulari locali.

La copil, în alergia alimentară fatală, s-au descris particularități patogenetice: nivelul triptazei normal sau puțin crescut, bazofile care nu eliberează histamina în stadiul precoce, citokine și mediatori eliberați precoce care activează și receptori de joasă afinitate pentru IgE situați pe macrofage, monocite, celule endoteliale (12,18).

Scanned with OKEN Scanner

Factori de risc pentru anafilaxie (2,18,19,20):

- vârsta cu risc de evoluție severă: sugari, adolescenți, gravida adolescentă.
- calea de pătrundere a agentului anafilactogen (calea parenterală este urmată de debut mai rapid şi mai sever decât cea orală).
- atopia, sensibilizările prin expuneri anterioare la alergen.
- antecedente de anafilaxie cu sau fără recăderi.
- manifestări anafilactice în cursul imunoterapiei (aplicarea desensibilizării specifice la polen în sezonul polenului incriminat).
- prezența urticariei extinsă (peste 90% din suprafața corpului) pigmentară sau veziculoasă.

Factori care cresc riscul de anafilaxie fatală:

- boli concomitente: astmul şi alte boli respiratorii alergice şi non-alergice, boli cardiovasculare, mastocitoza sistemică, eczema, boli psihice (exemplu depresia).
- medicamente administrate cronic: beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie, sedative, hipnotice, antidepresive, droguri recreaționale şi etanol.
- co-factori care amplifică anafilaxia: efortul, etanolul, AINS (cresc absorbția digestivă a alergenilor alimentari incriminați în anafilaxie), infecții virale acute care pot reduce pragul de activare mastocitară, stress emoțional, status premenstrual, perturbarea rutinei (călătoria cu avionul).

Modificările anatomice şi histologice în anafilaxie

Sunt consecința acțiunii mediatorilor, modulată de caracteristicele funcționale şi structurale ale țesutului. Constau în: edem non-inflamator care obstrucționează căile aeriene superioare (2/3 cazuri), hiperinflație pulmonară (1/2 cazuri), edem şi/sau hemoragie parenchimatoasă pulmonară, congestie viscerală difuză. Examenul histologic evidențiază acumulare de mucus, edemul submucoasei, infiltrat eozinofilic şi atelectazii pulmonare, necroză miocardică, dilatații ale venelor postcapilare (multiorganică), rar CID. Uneori nu se găsesc modificări organice semnificative postmortem (20).

Mecanisme specifice agenților cauzali ai anafilaxiei

Anafilaxia mediată de imunoglobulina E (IgE) poate fi indusă de proteine native sau de conjugate proteină-haptenă. Procesul de sensibilizare debutează prin formarea IgE specifice alergenului care se leagă la receptorii mastocitelor tisulare şi bazofilelor circulante. La reîntâlnirea cu alergenul incriminat are loc o legare încrucişată a acestuia la moleculele de IgE fixate, proces care declanşează o semnalizare intracelulară urmată de degranulare.

Alergenii solubili administrați i.v. sunt preluați imediat de bazofilele circulante care se activează şi cresc ca număr.

Scanned with OKEN Scanner

Alergenii ingerați sau inhalați se leagă la mastocitele din mucoase; răspunsul alergic demonstrat prin probe de provocare apare la 0-15 minute (maxim 30). Recăderea este posibilă între 3-12 ore. Pentru alergenii injectați intradermic răspunsul alergic apare la 5-10 minute (3,16,21,22).

Alergeni implicați în anafilaxia mediată IgE (4,14,19,23,24):

- reacții anafilactice mediate IgE împotriva *proteinelor native* conținute în: veninuri (himenoptere, șarpe, meduză), alergeni inhalați (polen, mucegai, epitelii), alimente (lapte de vacă, ou, alune, nuci, soia, grâu, fructe de mare etc.), triggeri din vaccinuri, enzime (tripsina, chimotripsina, streptokinaza, penicilinaza, asparaginaza, chimopapaina etc.), ser heterolog (antidifteric, antitetanic, globuline antilimfocitare), proteine umane (proteine serice și seminale, ACTH, insulină, vasopresină) etc.
- reacții mediate IgE induse de *conjugate proteină-haptenă:* antibiotice (penicilină, cefalosporine, aminoglicozide, sulfonamide antimicrobiene, polimixină B, tetracicline, tuberculostatice), consumul de alimente contaminate cu antibiotice, ibuprofen și alte AINS, chimioterapeutice (adriamicină, ciclofosfamidă, metotrexat etc.), dezinfectante (oxid de etilen etc.), relaxante musculare, heparina, anticonvulsivante, thiopental etc.

În funcție de alergenul implicat au fost semnalate aspecte patogenetice particulare:

- dependența de doză a severității anafilaxiei alimentare.
- anafilaxii prin reactivitate încrucișată între proteinele (profiline) diverșilor alergeni: între alimente, între alimente și aero-alergeni, între latex și legume sau polenuri etc.
- pericolul deosebit îl prezintă alergenii „ascunși" în dulciuri, „fast-food" sau produse cosmetice, alergeni denumiți „ucigași silențioși".
- implicarea aditivilor alimentari în reacții anafilactice cu mecanism IgE și non IgE.
- copiii puternic sensibilizați reacționează și la proteinele parțial hidrolizate din laptele hipoalergenic, formule HA.
- alți triggeri ai anafilaxiei:
  - = agenți biologici (anticorpi monoclonali ca inflixumab, omalizumab)
  - = alergeni administrați în teste cutanate (mai ales în administrarea intradermică), în teste de provocare sau în imunoterapie specifică (pe orice cale).
  - = vaccinurile pot provoca anafilaxie la copii sensibilizați anterior la excipienți (gelatina, dextran, drojdie, polisorbat-80), la ou (vaccin anti-gripal și anti-febră galbenă), antibiotice (neomicină, polimixina B); conținutul microbian nu provoacă anafilaxie.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii alergici la alergeni comuni sau cei cu reacții alergice încrucișate pot dezvolta o reacție anafilactică după înțepătura oricărei insecte din specia hymenoptere (23).

Reacția imună non-IgE

Mediată de complement, apare în administrarea de proteine umane (gamaglobuline, alți produși umani) la bolnavi cu deficit de IgA sau cu imunodeficiențe congenitale combinate. Poate fi urmată de apariția de anticorpi tip IgG anti IgA. La o nouă întâlnire cu alergenii incriminați se formează complexe imune (IgG anti IgA – IgA) care leagă complement. Prin activarea acestuia rezultă anafilatoxine (C3a, C4a, C5a). Activarea complementului și producerea de anafilatoxine poate apare și prin contactul sângelui cu membranele de dializă (19).

Reacția anafilactoidă poate fi mediată de 5-lipo-oxigenază prin administrarea de aspirină și medicamente antiinflamatorii nonsteroidiene (3).

Anafilaxia prin activare directă a mastocitelor și bazofilelor se produce prin stimularea directă a proteinei G membranare din celulele metacromatice (mastocite și bazofile). Se eliberează mediatori preformați dar nu apar produși ai metabolizării acidului arahidonic sau eliberare de citokine. Acest efect poate fi indus de manitol, substanțe de contrast (fluoresceina pentru angiografie etc.), medicamente (depolarizante musculare, opiacee, curara, vancomicina, detubocurarina), dextran, acaccia (5,20).

Anafilaxie prin stimuli endogeni rezultați în urma unor perturbări homeostazice în diverse boli: chinină/kalicreină, oxid nitric, peptidul vasoactiv intestinal, factorul activator plachetar, proteina bazică a eozinofilului, interleukine, gastrina, substanța P, neurotensina, somatostatina, endorfine etc. (5).

Anafilaxia prin cauze fizice cuprinde anafilaxia indusă de efort și anafilaxia din urticariile fizice care pot progresa către șoc anafilactic.

- *Anafilaxia indusă de efort* (fitness, jogging, fotbal etc.) poate apare și la eforturi obișnuite (submaximale), de durată scurtă, în două circumstanțe:
  - = dependentă de consumul anterior al unui anumit aliment pentru care există sensibilizare specifică (33-50% din anafilaxiile de efort); a fost raportată și în situația în care alergenul alimentar era ascuns în cosmetice (șampon, săpun, cremă).
  - = independentă, cu apariție după orice aliment ingerat.

Mecanismele fiziopatologice prin care efortul induce anafilaxie sunt complexe: creșterea permeabilității intestinale, creșterea activității transglutaminazei din mucoasa intestinală, activarea fluxului sanghin și redistribuirea populației heterogene de mastocite, eliberarea histaminei din bazofilele circulante datorată creșterii osmolarității plasmatice, degranularea mastocitelor în condițiile acidozei induse de efort.

Scanned with OKEN Scanner

Co-factorii favorizanți ai anafilaxiei de efort pot fi AINS, infecțiile, căldura, frigul, stres, lipsa somnului (18% cazuri la copii).

La aproximativ 70% din cazuri este posibilă evidențierea IgE serice specifice şi pozitivitatea testelor cutanate şi a probei de provocare cu alimentul incriminat (standardizată pentru gluten). Negativitatea acestor teste nu exclude fenotipul dependent de aliment al anafilaxiei indusă de efort. La copii protocolul testului de efort aplicat la o oră de la ingestia alimentului suspectat este acelaşi cu cel pentru evidențierea bronhoconstricției de efort (19,25).

- *Anafilaxia care poate însoți o patologie indusă prin factori fizici* (25):

= urticaria indusă de frig (prin expuneri brutale la frig sau imersie în apă rece) declanşează o anafilaxie mediată IgE. Poate fi asociată cu o gamapatie monoclonală şi poate favoriza o patologie corelată cu crioglobuline, criofibrinogen, complexe imune, activări de complement.

= urticaria colinergică este declanşată de creşterea temperaturii corpului care se poate însoți de degranulare mastocitară. Severitatea este variabilă, de la manifestări cutanate până la şoc anafilactic.

Anafilaxie indusă prin mecanisme parțial descifrate

- aspirina şi AINS (inhibitori COX-1) pot fi cauze de anafilaxie; AINS pot acționaşi prin reacție încrucişată (5,11).

- alte medicamente care pot declanşa anafilaxie: steroizi, lidocaină, thiopental, metabisulfit, benzoat, progesteron, excipiente (5,11).

- anafilaxie datorată rezidiului oligozaharid derivat din lactoza adăugată ca excipient în inhalerele cu steroizi (pulbere uscată). Anticorpii de tip IgE specifici față de alfa-gal (galactoză-alfa-1-3 galactoză, alergen non-proteic) determinați inițial în sensibilizarea la carne roşie, pot fi implicați şi în anafilaxia provocată de medicamentele care conțin lactoză. Pe de altă parte este posibilă contaminarea lactozei în procesul de extragere cu alte proteine din lapte (cazeina şi beta-lacto-globulina) (27,28).

Anafilaxia idiopatică. Diagnosticul se admite după explorarea complexă a bolnavului şi excluderea altor cauze de anafilaxie; IgE serice şi testele cutanate sunt negative. Mulți bolnavi au episoade de anafilaxie recurentă, refractare la tratament, cu potențial letal. Jumătate dintre indivizi se înscriu în status atopic (5).

Semne şi simptome ale anafilaxiei

Anafilaxia debutează rapid de la manifestări simple până la şoc, progresează rapid în 10-20 minute în funcție de concentrația alergenului şi de sensibilizarea pacientului. Simptomele se pot prelungi câteva ore; pot apare recăderi (2,19,29).

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări clinice majore

- Respiratorii (74%): edem facial şi al limbii cu compromiterea căilor aeriene superioare, edem laringian, bronhospasm sever (tranzitoriu sau persistent la astmatici), edem pulmonar, stop respirator.
- Cardiovasculare (61%): hipotensiune arterială până la colaps (11%), lipotimie, sincopă, tahiaritmii, cianoză generalizată, stop cardiac.

Manifestări clinice minore

- Cutanate (81%): roşeaţă, eritem sau paloare, prurit, urticarie, angioedem.
- Respiratorii: rinoree, răguşeală, stridor, tuse, dispnee, wheezing.
- Gastrointestinale (29%): greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale.
- Simptome neurologice (29%): stări confuzionale, iritabilitate, somnolenţă, letargie, reducerea stării de conştienţă.

Manifestările minore sunt utile în completarea tabloului clinic pentru recunoaşterea anafilaxiei (23).

Anafilaxia debutează rapid cu manifestări variabile de la minore la şoc, progresează rapid, în 10-20 minute, în funcţie de concentraţia alergenului, nivelul de răspuns (alergic/non-alergic) al bolnavului, prezenţa co-factorilor de risc pentru agravare. Simptomele se pot prelungi câteva ore. După ameliorare pot apare recăderi.

Criterii clinice pentru diagnosticul anafilaxiei

Anafilaxia devine foarte posibilă atunci când unul din următoarele 3 criterii este îndeplinit (4,19,30):

1. Debut acut (minute până la câteva ore) cu implicarea pielii şi mucoaselor asociind:
   a. manifestări respiratorii (dispnee, wheezing, stridor, hipoxemie).
   b. scăderea TA şi asocierea simptomelor de disfuncţie multiorganică (colaps, sincopă, incontinenţă, afectarea conştienţei etc.).
2. Două sau mai multe din următoarele manifestări care apar rapid (minute-câteva ore) după expunerea probabilă la un alergen:
   a. implicarea pielii şi mucoaselor
   b. manifestări respiratorii severe
   c. scăderea TA şi asocierea simptomelor severe de disfuncţie de organ
   d. simptome gastro-intestinale persistente
3. Căderea TA după expunerea la un alergen cunoscut (minute-ore); la sugar şi copil căderea TA sistolice este considerată la mai mult de 30% din valoarea normală.

Particularităţi clinice la sugar

Semnele şi simptomele clinice ale anafilaxiei sugarului sunt dificil de interpretat ca şi depistarea cauzei (31).

Scanned with OKEN Scanner

• Debutul este însoțit de modificări comportamentale, subfebrilitate (uneori), slăbiciune, comportament necooperant, anxietate, iritabilitate, țipăt persistent, aspect de iminență de moarte.

• Manifestările cutanate şi mucoase debutează prin prurit, crize de plâns, uneori febră. Erupția urticariană este greu de recunoscut la copilul cu dermatită atopică. Se poate însoți de angioedem al feței, limbii, orofaringian.

• Simptomele respiratorii pot debuta cu răguşeală, disfonie, hipersecreție vâscoasă sau pot fi severe, brutale, constând în tuse, stridor, wheezing, dispnee, apnee, cianoză.

• Simptomele gastrointestinale sunt variabile de la greață, disfagie, colici, diaree la vărsături persistente şi deshidratare.

• Modificările cardio-vasculare pot debuta sever cu puls slab, tahicardic, aritmic, însoțit de transpirații profuze, evoluând până la stare presincopală, colaps, alterarea conştienței (la vârsta 3 luni-2 ani tahicardia este definită prin creşterea frecvenței pulsului peste 120-130 bătăi/minut).

• Manifestările sistemului nervos central pot debuta brutal cu letargie, hipotonie, lipsă de răspuns la stimuli, convulsii sau numai stare de somnolență asemănătoare cu somnul sugarului după alimentație.

Anamneza elaborată rapid va conține ancheta privind contactul recent cu un potențial alergen (alimentar, înțepătură de insectă etc.) sau un factor anafilactoid, existența unor episoade anafilactice anterioare, istoricul personal şi familial de manifestări alergice, boli concomitente, tratamente medicamentoase etc.

Investigații specifice anafilaxiei

Triptaza serică totală (alfa şi beta) are o valoare crescută mai ales în anafilaxia sistemică, la debut, cu vârf valoric maxim la 50-60 minute, apoi scade treptat în câteva ore. În formele severe se menține crescută câteva zile, astfel că are valoare pentru diagnosticul retrospectiv (mai ales în anafilaxia indusă de alimente) (12). La sugar valoarea bazală normală a triptazei este mai mare datorită creşterii masei de celule mastocitare în cadrul dezvoltării sistemului imun. la vârsta de 3 luni valoarea medie bazală a triptazei este de 6,11 ± 3,54 µg/l la sugarul normal şi de 14,2 ± 10,2 µg/l la atopic. Urmează scăderea treptată până la vârsta de 9-12 luni şi ulterior în perioada de copil mic. Valori mai mari de 20 µg/l sugerează existența unei mastocitoze sistemice (3,19).

Histamina serică, având un timp de înjumătățire scurt, este inutil a fi dozată; se poate determina în urina de 24 ore dacă recoltarea a început imediat, la debutul anafilaxiei (17).

Explorările imunologice se aplică tardiv la 2-3 săptămâni de la episodul anafilactic (testare prick cutanată, IgE serice totale şi specifice); frecvent

Scanned with OKEN Scanner

rămân negative. Alte investigații alergologice sunt specifice etiologiei. Se evită aplicarea unor tehnici de diagnostic care se însoțesc de riscul de anafilaxie (exemplu: testarea intradermică cu alergenul suspicionat).

Explorarea modificărilor biochimice sau funcționale datorate perturbărilor organice severe, poate evidenția:

- creşterea hematocritului, scăderea PMN şi trombocitelor
- retenție azotată (valori crescute ale ureei, creatininei), creştere a acidului uric; diselectrolitemie (valori scăzute ale sodiului şi potasiului)
- creşterea valorilor enzimelor serice: transaminaze, creatin-fosfatkinaza, lactico dehidrogenaza, aspartat aminotransferaza.
- radiografia toracică poate evidenția hiperinflație, atelectazii, uneori edem pulmonar.
- electrocardiograma prezintă modificări variabile: ST subdenivelat, T inversat, blocuri, fibrilație etc.

Diagnostic diferențial

Vor fi excluse alte boli în care se găsesc simptome comune cu anafilaxia (3,4,5,19,32):

- obstrucții ale căilor respiratorii (tumori, corp străin), stridor provocat de infecție (epiglotita, abces), malformații laringiene, laringomalacie, inel vascular. La copil aspirația de alună sau nuci poate surveni pe fondul alergiei la aceste alimente, situație care va agrava sindromul obstructiv.
- wheezing în criza de astm bronşic, bronşiolită, edem pulmonar, inhalație de fum sau toxice
- edemul pulmonar din insuficiența ventriculară stângă, detresa respiratorie acută, inhalați de fum sau toxice
- urticaria acută generalizată
- simptomele gastrointestinale din debutul acut al unei obstrucții intestinale, al enterocolitei indusă de proteine, intoxicație cu glutamat monosodic, toxiinfecție alimentară (peşte alterat). Peştele alterat conține histamină produsă sub degradare bacteriană. Simptomele amintesc anafilaxia dar triptaza serică nu este crescută.
- angioedemul din anafilaxie se diferențiază de angioedemul ereditar care evoluează clasic fără urticarie, prurit, bronhospasm sau hipotensiune arterială; bolnavul are un istoric cunoscut al deficienței inhibitorului C_1 esterazei sau se va efectua dozarea acestei enzime. Episoadele se manifestă prin edem periferic şi/sau laringian care se agravează progresiv şi pot pune în pericol viața. Tratamentul concomitent cu inhibitori ai enzimei de conversie precipită apariția unui angioedem (este alterată degradarea bradikininei).
- simptomele cardiovasculare din alte diferite forme de şoc: septic, hipovolemic, cardiogenic etc.

Scanned with OKEN Scanner

- alte cauze de suferință a sistemului nervos: convulsii, status post criză epileptică, traumatism cranian, copil abuzat, hipertensiune intra-craniană.

- excluderea altor boli: metabolice, infecțioase, supradozări medicamentoase sau ingestie de toxice (alimente cu toxine, substanțe chimice sau plante toxice).

- anafilaxia idiopatică impune diagnostic diferențial cu:

= mastocitoza sistemică manifestată prin episoade recurente de roşeață, urticarie (uneori pigmentară), rinită, simptome gastro-interstinale; obstrucția căilor respiratorii este rară. În mastocitoza sistemică este prezentă hiperplazia mastocitelor în măduvă şi în alte organe; histamina şi triptaza sunt crescute în ser.

= sindromul carcinoid care evoluează cu congestii cutanate, simptome gastro-intestinale şi bronhospasm. Serotonina plasmatică şi acidul 5-hidroxiindolacetic în urină au valori crescute; triptaza serică are valori normale.

- globus hystericus – bolnavul acuză senzații de obstrucție a căilor aeriene superioare fără o bază obiectivă. Nu apar manifestări cutanate, gastrointestinale sau hipotensiune arterială; triptaza serică are valori normale.

Şocul anafilactic

Este consecința efectelor imediate ale mediatorilor eliberați de mastocite şi bazofile care provoacă (4,11,14,19,24):

- vasodilatație arteriolară generalizată şi creşterea remarcabilă a permeabilității capilare şi a venulelor postcapilare, favorizând transferul extravascular, în 10-20 minute, a 35-50% din volumul circulant. Consecințe imediate: hipotensiune arterială brutală, edeme, creşterea vâscozității sângelui, hemoconcentrație.

- căderea debitului cardiac (cauză de hipoperfuzie coronariană), tahicardie şi aritmie (induse de histamină), scăderea forței de contracție şi a fluxului coronarian (induse de prostaglandine, leucotriene, tromboxan AII, factorul activator plachetar), evoluție spre şoc cardiogen.

- sindrom coronarian acut (spasm al arterelor coronare), posibil la copil, provocat de mediatori eliberați din mastocitele cardiace activate care eliberează histamină, PAF, leucotriena C4 (Yagashi 2011 citat de 14). Acest sindrom apare şi în supradozarea epinefrinei, în special la administrarea intravenoasă.

- alterarea severă şi durabilă a microcirculației duce la suferință multiorganică cu evoluție către şoc ireversibil: hipoxia se agravează progresiv şi devine rezistentă la oxigen, se produc pierderi de proteine prin intestin, scad enzimele digestive şi absorbția de apă şi electroliți, se instalează insuficiența renală, hipotonia, incontinența, alterarea conştienței.

Scanned with OKEN Scanner

- perturbări neurogene reflexe a căror contribuție este sugerată de timpul prea scurt dintre expunerea la alergen şi debutul clinic.

Managementul şocului anafilactic

Este nuanțat de gravitatea simptomelor:

• Dacă anafilaxia se manifestă numai prin angioedem ± urticarie se administrează antihistaminice, se reduce/înlătură expunerea la alergen şi se menține bolnavul sub observație timp de 4 ore.

• Prezența simptomelor severe, cu risc vital şi/sau a şocului anafilactic, impune un tratament complex care a fost sistematizat în trei linii terapeutice (4):

- prima linie de tratament constă în evaluarea rapidă a permeabilității căilor respiratorii superioare şi inferioare, a stării sistemului cardiovascular, **administrare intramusculară de epinefrină.**

- a doua linie de tratament: înlăturarea (pe cât posibil) a alergenului, poziționarea bolnavului în funcție de simptomele dominante, oxigen, umplere rapidă a patului vascular, beta$_2$ agonist cu acțiune de scurtă durată inhalat (în prezența bronhoobstrucției).

- a treia linie de tratament: antihistaminice, glucocorticoizi, alte medicamente impuse de evoluția şocului.

Abordarea terapeutică imediată a anafilaxiei severe (18,19,20):

- evaluarea severității semnelor şi simptomelor respiratorii şi cardiovasculare.

- *administrarea epinefrinei (prima linie de tratament medicamentos),* în 1/3 medie a coapsei pe fața externă, zonă care asigură o absorbție optimă.

- stoparea expunerii la alergen: garou deasupra unei înțepături sau injecție locală de epinefrină; garoul se decompresează la fiecare 5-10 minute pentru 1-2 secunde, ceea ce permite oxigenarea țesutului.

- poziționarea pacientului în funcție de simptomatologia dominantă:

= în prezența hipotensiunii arteriale sau colapsului se plasează în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate.

= dacă prezintă stridor sau wheezing se aşează în poziție semişezândă.

- asigurarea permeabilității căilor aeriene poziționând capul lateral pentru a evita aspirația vărsăturilor, favorizând administrarea oxigenului pe mască sau oro-nazo-faringian 5-8 litri/minut; în suferințele severe intubație endotraheală sau crico-tirotomie. La nevoie manevre de resuscitare cardio-pulmonară.

- stabilirea unei căi de acces venos şi umplerea de urgență a patului vascular (20% din decesele prin anafilaxie sunt cauzate de colaps).

- asistența continuă a semnelor vitale permite depistarea momentului agravării şocului şi a scăderii nivelului conştienței.

Scanned with OKEN Scanner

- terapia suportivă medicamentoasă cuprinde: agenți beta 2 agoniști inhalați, teofilină (bronhospasm persistent), antihistaminice (simptome cutanate severe), glucocorticoizi, glucagon, vasopresoare (în funcție de severitatea şocului).

- elaborarea concomitentă a unui istoric rapid privind factorul declanşant, eventualul istoric pozitiv pentru anafilaxie şi alte manifestări alergice, istoricul de astm bronşic şi tratamentele aplicate, existența unui tratament cronic medicamentos, anamneză asupra existenței unei co-morbidități non alergice care pot fi factori de risc pentru evoluția fatală. Toate aceste circumstanțe modifică pragul de răspuns la administrarea epinefrinei.

Tratament medicamentos

♦ *Epinefrina* este o catecolamină cu proprietăți alfa şi beta adrenergice. Prin stimularea alfa adrenergică combate hipotensiunea arterială, vasodilatația periferică, permeabilitatea vasculară crescută şi angioedemul. Vasoconstricția produsă redistribuie debitul cardiac, restaurează presiunea diastolică din aortă crescând astfel perfuzia miocardică şi cerebrală. Prin stimulare beta adrenergică epinefrina are efect inotropic şi cronotropic pozitiv, produce bronhodilatație prin creşterea AMPc intracelular şi inhibă eliberarea mediatorilor din mastocite. Administrarea locală produce vasoconstricție scăzând absorbția alergenilor din venin de viespe sau medicament injectat (2,4,5,17,24,26).

Simons F. (2011) precizează că efectele salvatoare de viață ale epinefrinei sunt dependente de administrarea promptă şi de concentrație: „minutele precoce, prețioase pierdute sunt irecuperabile". Administrarea precoce şi în concentrație adecvată a epinefrinei este esențială pentru scăderea PGE2 (în celulele musculare netede vasculare) eliberată sub efectul PAF. Nivelele în ser ale PAF (mediator potent al anafilaxiei la om) se corelează cu severitatea anafilaxiei. De asemenea administrarea promptă în doză optimă scade eliberarea de mediatori din mastocite şi bazofile şi produce vasoconstricție predominant prin efect alfa$_1$ agonist. Epinefrina este mai puțin eficientă când este administrată mai târziu. Administrarea tardivă sau în doză prea mică are efecte paradoxale: creşte eliberarea mediatorilor şi produce vasodilatație prin efect beta$_2$ agonist (2). Este necesară injectarea înaintea apariției simptomelor respiratorii şi cardiace severe. Întârzierea injectării creşte riscul encefalopatiei hipoxic-ischemice şi decesului. De aceea repetarea injectării trebuie făcută la intervale de 5-15 minute.

Administrarea intramusculară a epinefrinei. Doza inițială de 0,01 ml/Kgcorp se repetă, la nevoie, la interval de 5-10 minute, până la doza totală de 0,15 mg la sugar, 0,3 mg la copil, 0,5 mg la adolescent. În comunitate bolnavii beneficiază de auto-injector cu adrenalină. Cei mai mulți bolnavi răspund la 1-2 doze.

Scanned with OKEN Scanner

Repetarea dozei de epinefrină este impusă de apariția insuficienței cardio-respiratorii, concomitent instituind resuscitarea (4,11,19).

Administrarea intravenoasă (i.v.) sau intra osoasă (i.o.) este indicată în hipotensiunea arterială profundă, sub monitorizare cardiacă (risc de tahiaritmie, ischemie miocardică, infarct.

Folosirea acestor căi este recomandată după sau concomitent cu corecția acidozei; bicarbonatul se administrează pe altă linie de perfuzie deoarece inactivează epinefrina. Doza (controversată încă!) este de 0,01 ml/Kg corp (epinefrină 1‰), repetată la 10-20 minute până la maximum 0,3-0,5 ml până la corectarea tensiunii arteriale. Controlul clinic continuu depistează apariția tahicardiei, moment în care se întrerupe perfuzia. Riscurile tratamentului cu epinefrină condus incorect, sunt tahiaritmii, ischemie miocardică, infarct.

Administrarea inhalată: aerosoli cu epinefrină 1‰ în doză de 1 fiolă/10Kg corp în ser fiziologic, repetată până la maximum 3 fiole. Poate fi vehiculată cu oxigenul concomitent cu un corticoid inhalat.

În cazuri extreme epinefrina se poate administra endotraheal 0,1 mg/Kg corp (concentrație 1‰); efectul nu este previzibil.

Administrarea în doză de 0,1-0,2 ml la locul de înțepătură de insectă sau medicament injectat se face cu prudență din cauza riscului de vasoconstricție puternică şi hipoperfuzie tisulară.

Copilul cunoscut cu risc de anafilaxie severă, cu potențial fatal, va primi 2 doze de epinefrină i.m. (ante-spital sau o doză înainte şi o doză în spital) (6,20,21,22).

♦ *Umplerea patului vascular* este de asemenea o mare urgență terapeutică; 20% din decese sunt cauzate de colaps. Lichidele cristaloide sau coloidale se administrează în bolus-uri de ser fiziologic 10-20 ml/Kg corp în primele 5-10 minute, repetate până la 30 ml/Kg corp în prima oră, apoi se asigură (la bolnavul stabilizat) necesarul pentru vârstă şi greutate. În acest timp se monitorizează frecvența cardiacă, TA, hematocritul şi, ideal, presiunea venoasă centrală. Perfuzia i.v. va continua şi dincolo de prima oră pentru menținerea valorilor normale ale TA (24,26). Dacă accesul venos este imposibil se recomandă perfuzia i.o.

Ritmul administrării epinefrinei, cât şi a umplerii patului vascular depind de valorile TA. TA sistolică se consideră scăzută la copil dacă este mai mică de:

- 70 mm Hg la vârsta 1-12 luni
- 70 mm Hg+ (2 x vârsta în ani) de la 1 la 10 ani
- 90 mm Hg de la 11 la 17 ani

Scanned with OKEN Scanner

♦ *Agenți terapeutici de linia a doua*

1. Antihistaminicele se administrează după stabilizarea cardio-vasculară cu epinefrină şi umplerea patului vascular. Nu previn eliberarea de mediatori şi nu sunt eficiente în monoterapie în şocul anafilactic; nu au efecte asupra simptomelor respiratorii, gastro-intestinale, cardio-vasculare, dar combat simptomele cutanate (urticaria, pruritul şi angioedemul) care sunt mai severe la copil.

Antagonişti ai receptorilor H1 (33):

- cetirizina per os o singură doză/zi adaptat vârstei:
  = 6 luni-2 ani 2,5 mg
  = 2-5 ani 2,5-5 mg
  = peste vârsta de 5 ani 5-10 mg
- diphenhydramina (oral, i.m., i.v.) 1-2 mg/Kg corp/doză la 6 ore (maximum 50 mg/zi) sau hidroxizin 12,5-25 mg i.m. Administrarea i.v. va fi lentă (risc de hipotensiune arterială) cu durata de aproximativ 48 ore pentru saturarea receptorilor H1.

Antagonist H2: ranitidina 1 mg/Kg corp/doză (maximum 50 mg) i.m., i.v. sau oral la fiecare 8 ore.

Antagonizarea combinată H1 + H2 este recomandată în hipoten-siunea arterială persistentă şi şoc refractar. Receptorii H1 mediază efectele histaminei asupra coronarelor, receptorii H2 sunt mediatori în atrii şi ventricule. Rezultatele benefice au fost raportate în anafilaxii severe cauzate de miorelaxante, expanderi plasmatici, anestezice, substanțe radioopace (5,33).

2. Bronhodilatatoare. Administrarea inițială i.m. de epinefrină combate bronhospasmul pe o durată scurtă. Dacă bronhoobstrucția persistă se administrează salbutamol 2,5-5 mg/nebulizare la 20 minute sau nebulizare continuă vehiculată odată cu oxigenul, sub control clinic, oximetrie, PEF. Asocierea ipratropiumbromide 0,5 mg are efect sinergic. În şocul anafilactic refractar cu bronhoobstrucție persistentă se recomandă teofilina i.v. 4 mg/Kg corp la 6 ore, cu prudență maximă deoarece are risc cardiotoxic.

3. Corticosteroizii (CS) (19,33) se administrează după stabilizarea pacientului cu epinefrină, fluide, oxigen. Nu aduc un beneficiu imediat (acționează după 1-2 ore), dar *reduc sau previn reacția bifazică a anafilaxiei.* CS inhibă sinteza şi eliberarea mediatorilor anafilaxiei, cresc răspunsul țesuturilor la beta adrenergice, scad expansiunea receptorilor IgE, neutrofilia şi agregarea plachetară. Au indicație fermă la bolnavii care primeau anterior CS cronic, deoarece aceştia au risc de supresie a axului hipofizo-suprarenal.

Doze recomandate:

- hidrocortizon i.v. 4-8 mg/Kg corp la 6 ore
- metilprednisolon i.v. 1-2 mg/Kg corp la 6 ore

Scanned with OKEN Scanner

- prednison sau prednisolon oral (la bolnav cu conştienţa păstrată) 1-2 mg/Kg corp/zi

- dexametazonă i.v. 0,15-6 mg/Kg corp la 6 ore (este mai puţin activă, mai puţin raportată în tratamentul anafilaxiei.

4. Glucagonul are efect cronotropic şi inotropic pozitiv şi bronhodilatator prin creşterea AMPC intracelular independent de receptorul beta adrenergic. Este indicat în formele greu responsive sau refractare la epinefrină. Doza recomandată este de 20-30 µg/Kg corp în bolus (maximum 1 mg) sau în perfuzie i.v. asigurându-se 5-15 µg/minut. Este indicat la bolnavii trataţi anterior cu beta blocante (în cazul profilaxiei migrenei la copil) care atenuează efectele epinefrinei, cresc severitatea şi probabil incidenţa anafilaxiei (19).

5. Dopamina este indicată în hipotensiunea arterială refractară care nu a răspuns la epinefrină, fluide, anti H1, anti H2 şi glucagon. Se introduce în tratament când presiunea venoasă centrală (PVC) este mai mare de 12 mm Hg când umplerea vasculară este corespunzătoare. Doza de 5 µg/Kg corp/minut se administrează sub monitorizare continuă a PVC (5,8,19).

Anafilaxia rebelă la tratamentul menţionat impune suport ventilator, tratament inotropic, monitorizare la 5-10 minute privind funcţia respiratorie (presiunea gazelor respiratorii) şi funcţia cardiacă (19).

Anafilaxia poate evolua bifazic (5-20% cazuri) cu recădere la 4 ore după şocul iniţial sau mai târziu. Durata supravegherii bolnavului depinde de evoluţia sub tratamentul iniţial, de prezenţa astmului bronşic, de problemele cardio-vasculare şi de timpul de înjumătăţire al trigger-ului anafilaxiei. Va fi de cel puţin 6-8 ore la cei care au avut bronhospasm sau 12-24 ore la cei cu hipotensiune arterială. Se monitorizează în continuare frecvenţa respiratorie, cardiacă, saturaţia sângelui în oxigen, se continuă tratamentul cu antihistaminice şi corticosteroizi oral 72 ore sau mai mult în funcţie de semnele majore prezentate la debut.

Bolnavii care nu aveau astm bronşic anterior anafilaxiei, vor fi instruiţi cum să îşi combată recurenţa bronhospasmului; cei care erau astmatici, după cedarea bronhospasmului vor continua să primească tratamentul cronic adaptat treptei de severitate (3,5,19,33,34).

Management pe termen lung

După episodul acut anafilactic bolnavul se externează cu un plan de îngrijire complex, scris.

• Detalii de contact: numele membrilor familiei, adresa, localizarea şi telefonul unităţilor de urgenţă sau a serviciilor ambulatorii. Bolnavul va purta o brăţară cu inscripţia „Anaphylaxis alert".

Scanned with OKEN Scanner

• Informații asupra riscului de recădere, recunoașterea primelor semne ale anafilaxiei, aplicarea primelor măsuri de tratament, dozarea și *administrarea i.m. a epinefrinei.*

• Informații privind primele semne și simptome ale anafilaxiei (Waserman S. 2010 citat de 32):

= gura: prurit, edem al buzelor/limbii
= gât: prurit, obstrucție respiratorie, răguşeală
= piele: prurit, erupție urticariană, eczema, edem, roşeață
= digestiv: vărsături, diaree, dureri abdominale
= plămân: respirație scurtată, tuse, wheezing
= cardio-vascular: hipotensiune, stare de rău, sincopă, tahicardie
= neurologic: cefalee
= alte semne: anxietate, senzație de moarte

• Recomandarea alcătuirii unei truse care însoțeşte permanent bolnavul (inclusiv în şcoală) conținând autoinjector cu epinefrină, antihistaminic, bronhodilatator cu acțiune de scurtă durată pentru inhalație, instrucțiuni pentru folosirea medicamentelor din trusă.

• Evitarea expunerii la alergenul implicat în anafilaxie (atenționare asupra existenței alergenilor ascunşi). În funcție de specificul cazului evitarea expunerii la activatori mastocitari direcți; administrarea unei pre-medicații înainte de explorări cu substanțe de contrast iodate.

• Tratamentul co-morbidităților (astm bronşic, boli cardio-vasculare, mastocitoză etc.).

• Întreruperea/evitarea tratamentului cu beta-blocanți, inhibitori ai enzimei de conversie etc.

• Explorări alergologice la 3-4 săptămâni după episodul acut

• Modulare imunologică: desensibilizare, imunoterapie specifică alergenului (lapte, ou, alune, venin de insecte, antibiotic), eventual tratament asociat cu omalizumab.

• În anafilaxia idiopatică se recomandă profilaxie cu glucocorticoizi, antihistaminice, omalizumab.

• La copilul cu *istoric de anafilaxie* epinefrina (1‰) se va administra imediat în doză de 0,01 mg/Kg corp i.m. (în momentul apariției primelor semne cutanate, respiratorii sau somnolență corelate cu un nou contact cu alergenul).

♦ *Folosirea autoinjectorului cu epinefrină* va fi individualizată. Preparatele comerciale pentru autoadministrarea i.m. a epinefrinei conțin 0,15 mg/doză și 0,30 mg/doză. Dozele se adaptează la greutatea corporală (4,19): 0,15 mg la 7,5-25 Kg; 0,30 mg la peste 25 Kg. La copilul cu risc de anafilaxie severă se vor administra 2 doze la interval de 10-15 minute dacă simptomele per-

Scanned with OKEN Scanner

sistă; în ambulatoriu se admit numai două administrări. Autoinjectorul va fi ferit de temperaturi mai mici de 4°C sau mai mari de 25°C şi va fi permanent la îndemâna bolnavului (29,33).

Ghidul EAACI (2014) (4) recomandă indicaţii absolute pentru folosirea unui singur autoinjector cu epinefrină la debutul anafilaxiei:

= istoric de anafilaxie declanşată de alimente, latex, aero-alergeni, anafilaxie indusă de efort, anafilaxie idiopatică
= coexistenţa astmului şi a alergiei alimentare de gravitate moderat/severă
= copii cu mai mult de o reacţie cutanată/mucoasă după înţepătura de insecte (chiar la cei care au primit anterior imunoterapie specifică pentru venin de insectă)
= mastocitoza sau creşterea concentraţiei serice a triptazei la copii cu reacţii sistemice alergice anterioare
= existenţa unor factori adiţionali de risc pentru anafilaxie: reacţie uşoară până la moderată la alune şi/sau nuci, la prezenţa unor cantităţi minime de aliment alergizant (urme) cu excepţia sindromului polen-aliment, alergie alimentară la adolescent sau adult tânăr

Prescripţia unui al doilea autoinjector în următoarele situaţii:

= coexistenţa astmului şi alergiei alimentare moderat/severe instabile sub tratament
= existenţa mastocitozei şi/sau a concentraţiei crescute a triptazei
= lipsa posibilităţii de acces rapid la asistenţă medicală
= istoricul necesarului de două doze de epinefrină la episoade anterioare
= anafilaxie aproape fatală anterioară
= dacă doza din autoinjector este prea mică pentru greutatea corporală

• Asistenţă psihologică

• Combaterea anxietăţii corelată cu anafilaxia. Anxietatea este un simptom frecvent al copiilor şi al părinţilor, agravând riscul de anafilaxie. Devine debilitană prin măsuri restrictive exagerate: copil ţinut în casă de frica insectelor, diete restrictive, scutire de sport etc. anxietatea copilului se manifestă prin refuzul copilului de a sta la şcoală fără părinţi, evită joaca, refuză vaccinările, se alarmează la simptome banale. Apare riscul unor probleme comportamentale şi de sănătate mentală. Combaterea anxietăţii necesită aplicarea unor măsuri complexe cuprinzând cunoaşterea bolii, obţinerea aderenţei la planul terapeutic pe termen lung, dotare cu autoinjector, psihoterapie, tehnici de relaxare, dobândirea încrederii în medicul şcolii, evitarea solicitării frecvente a părinţilor pentru a-l lua de la şcoală etc. (35).

Scanned with OKEN Scanner

Unitățile ambulatorii au obligativitatea de a se dota cu materiale necesare pentru intervenția de urgență și personal instruit pentru tratamentul anafilaxiei (19,29).

Anafilaxia rămâne în centrul cercetărilor actuale ale grupului de experți OMS.

Copiile planului terapeutic individualizat vor fi înmânate părinților/ pacientului și cabinetului medical școlar, conducerii școlii, medicului de familie.

♦ *Dificultăți în aplicarea planului de management în colectivitate* (4,19,36,37):

- evoluția prea rapidă a anafilaxiei spre insuficiență respiratorie și cardiacă: 5 minute în anafilaxia produsă de medicament, 15 minute în cea produsă prin venin de insectă, 30 minute în anafilaxia prin alergie alimentară. Când trigger-ul este foarte agresiv și răspunsul bolnavului este exagerat insuficiența cardiacă și respiratorie pot apare într-un minut.
- nu întotdeauna simptomele anafilaxiei sunt recunoscute prompt de către părinți, personal medico-sanitar.
- episodul de anafilaxie severă a fost precedat de un episod ușor pentru care bolnavul nu a primit plan terapeutic la domiciliu și nu i s-a prescris autoinjector.
- lipsa prescrierii sau întârzierii administrării autoinjectorului de teama manifestărilor minore provocate de epinefrină (paloare, tremurături).
- uneori părinții/bolnavii nu înțeleg rostul și modul de administrare al autoinjectorului. Nu au permanent asupra lor autoinjectorul.
- nu păstrează legătura cu alergologul.
- injectarea epinefrinei practicată în altă zonă anatomică unde absorbția este lentă comparativ cu cea din 1/3 medie a coapsei pe fața externă.
- injectarea epinefrinei pe fondul unui tratament cronic cu betablocante.
- alte greșeli: injectarea epinefrinei în doză inadecvată, autoinjector expirat sau păstrat la temperaturi inadecvate.

BIBLIOGRAFIE

1. Simpson H.A., Munoz-Furlog A., Campbell R.L. et all.: Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary Report-Second National Institute of Allergy and Infectiosus Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. J. Allergy Clin. Immunol. 2006;117:391-7.

Scanned with OKEN Scanner

2. Simons F.E.R., Ardusso L.R.F., Billo M.B. et all.: World Allergy Organization Guidlines for the Assesment and Management of Anaphylaxis. J.Allergy Clin.Immunol.2011;127:587-593.
3. Sheffer A.L., Feldweg A., Castells M.: Anaphylaxis. In Allergy Third Ed. Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Mosby Elsevier 2006:167-179.
4. Muraro A., Roberts G., Worm .et all.: Guidlines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 69(2014):1026-1045.
5. Cantani A.:Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. Ed.Springer-Verlag 2008:1055-1208.
6. Decker W., Campbell R.L., Manivann V. et all.: Etiology of incidence of Anaphylaxis in Rochester Minnesota: A Report from Rochester Epidemiology Project. J.Allergy Clin.Immunol.2008;122:1161-5.
7. Gupta R., Sheikh A., Strachan D.P. et all.: Time Trend in Allergic Disorders in the U.K. Thorax 2007;62:91-96.
8. Motosue M.S., Bellolio M.F., van Houten H.K. et al.Risk factors for severe anaphylaxis in United States. Ann Allergy Asthma Immunol 2017,119(356-61):356-361e2.
9. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A. et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in general population. A systematic review. Allergy 2019,74:1063-1080.
10. Thompson H., Seith R., Craig S. Downstream consequences of diagnosis error in pediatric anaphilaxis. BMC Pediatr 2018,18:40.
11. Atanaskovic-Markovic M., Gomez E., Cernadas J.R. et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. Pediatr Allergy Immunol 2019,30:269-276.
12. Panesar S.S., Javad S., D.de Silva et all.: The Epidemiology of Anaphylaxis in Europe: a Sistematic Review. Allergy 68(2013):1353-1361.
13. Sole D.et all: Anaphylaxis in Latin America. Clinics 2011;66(6):943-947.
14. Editorial: Dilemas of Allergy Diagnosis in Perioperative Anaphylaxis. Allergy 69(2014):1265-1266.
15. Hawrylowicz C.M., MacGlashan D.W., Saito H. at all.: Effector Cells in Allergy. Anaphylaxis. In Allergy Third Ed. Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Mosby Elsevier 2006:351-362.
16. Rothenberg M.E.: Inflammatory Effector Cells/Cell Migration. In Pediatric Allergy (Principles et Practice) Ed.Leng D.Y.M., Sampson H.A., Geha R.S., Szefler S.J. Mosby Elsevier 2003:51-64.
17. Linzer Sr.J.F., Bachur R.G. et all.: Pediatric Anaphylaxis. Medicine. medscape.com/article/799744-pverview.

Scanned with OKEN Scanner

După oferta generoasă de date teoretice actualizate, a doua parte a cărții tratează bolile alergice cu debut precoce sau ulterior, de-a lungul copilăriei. Sunt subliniate particularitățile diagnosticului pozitiv, diferențial și ale managementului specific diverselor grupe de vârstă. Este recomandată abordarea terapeutică individualizată a bolnavului (ținând seama de heterogenitatea bolilor alergice), respectând ghidurile internaționale moderne de diagnostic și tratament. Este subliniată necesitatea recunoașterii precoce a debutului clinic al alergiei și desfășurarea actului medical în echipă de specialiști (medici de familie, pediatri, alergologi, nutriționiști, ORL-iști, psihologi etc.). Oricare dintre acești specialiști poate fi primul care ia contact cu bolnavul.

Prof. univ. dr. Diana Deleanu
Universitatea de Medicină
și Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

La copii, alergia și astmul sunt printre cele mai răspândite boli cronice netransmisibile, unele fenotipuri cu potențial evolutiv dincolo de adolescență, afectând viața prin scăderea calității sau punând-o în pericol.

În cartea Alergologie pediatrică, prin nivelul documentării și prin experiența bogată a unei vieți dedicate pediatriei, autoarea oferă cunoștințele necesare descifrării sensibilizării și alergiei precoce, explică intervențiile imaturităților sistemului imun și altor sisteme funcționale, prezintă particularităților diagnosticului și tratamentului bolilor alergice în diferitele etape ale copilăriei.

Consider această lucrare ca fiind de o reală actualitate, un ghid valoros, răspunzând multor întrebări ale oricărui medic, de la rezidentul în specialitate pediatrie sau alergologie, până la medicul primar.

Prof. univ. dr. Ingrith Miron
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa" Iași

9 789731 167015

Scanned with OKEN Scanner